

EINFLUSS VON DESIMIPRAMIN UND CHLORIMIPRAMIN AUF DIE
WACHSTUMSHORMON- UND PROLAKTINSEKRETION BEIM MENSCHEN

HANS-GEORG SCHUMACHER

1984

*Diss
München*

Aus der
Psychiatrischen Klinik der Universität München
Direktor Professor Dr. med. Hanns Hippus

EINFLUSS VON DESIMIPRAMIN UND CHLORIMIPRAMIN AUF DIE
WACHSTUMSHORMON- UND PROLAKTINSEKRETION BEIM MENSCHEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians Universität
zu München

vorgelegt von
Hans-Georg Schumacher
aus Schwäbisch Gmünd

Schwäbisch Gmünd 1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. med. Hippius

Dekan: Professor Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 4. Oktober 1984

Abkürzungen

BZ	Blutzucker
CI	Chlorimipramin
DA	Dopamin
DMI	Desimipramin
EKG	Elektrokardiogramm
EEG	Elektroencephalogramm
5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
5-HTP	5-Hydroxytryptophan
GH	Wachstumshormon
GIF	Wachstumshormon-Inhibiting-Factor
GIR	Wachstumshormon-Releasing-Factor
HVL	Hypophysenvorderlappen
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
L-Dopa	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
n	Anzahl
NA	Noradrenalin
ng	Nanogramm
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PIF	Prolaktin Inhibiting-Factor
p.o.	per os
PRF	Prolaktin-Releasing-Factor
PRL	Prolaktin
RR	Blutdruck

SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
SD	Standardabweichung
SE	Standard-Error
t	Zeit (in Minuten)
μU	Mikrounits
$\bar{x}$	Mittelwert

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 <u>Einleitung</u>	8
1.1 Wirkung der Antidepressiva Desimipramin (DMI) und Chlorimipramin (CI) auf aminerge Neuronensysteme	9
1.2 Wirkung von aminergen Neuronen auf die Wachstumshormon- (GH) und Prolaktin-Sekretion (PRL)	11
1.2.1 Wachstumshormon und Noradrenalin	12
1.2.2 Wachstumshormon und Dopamin	13
1.2.3 Wachstumshormon und Serotonin	14
1.2.4 Prolaktin und Noradrenalin	15
1.2.5 Prolaktin und Dopamin	16
1.2.6 Prolaktin und Serotonin	17
1.3 Psychopharmaka und Hypophysenvorderlappen-Hormonsekretion von GH und PRL	18
1.4 Fragestellung	19
2 <u>Material und Methoden</u>	19
2.1 Probanden	19
2.2 Untersuchungsablauf	20
2.3 Einzeluntersuchungen	21
2.4 Bestimmungsmethode GH	21
2.5 Bestimmungsmethode PRL	22
2.6 Beschreibung der Einzelwerte, Mittelwerte und Flächen	22
2.7 Statistische Auswertung mit Varianzanalyse und t-Test Matrix	22

2.8	Nebenwirkungen	23
3	<u>Ergebnisse</u>	24
3.1	Wachstumshormon (GH)	24
3.1.1	Wachstumshormon nach Placebo p.o.	24
3.1.2	Wachstumshormon nach Placebo i.m.	24
3.1.3	Wachstumshormon nach DMI p.o.	25
3.1.4	Wachstumshormon nach DMI i.m.	25
3.1.5	Wachstumshormon nach CI p.o.	26
3.1.6	Wachstumshormon nach CI i.m.	27
3.1.7	Mittelwertsbeschreibung GH	28
3.1.8	Flächenintegrale und statistische Auswertung der GH-Untersuchungen	30
3.2	Prolaktin (PRL)	32
3.2.1	Prolaktin nach Placebo p.o.	32
3.2.2	Prolaktin nach Placebo i.m.	32
3.2.3	Prolaktin nach DMI p.o.	33
3.2.4	Prolaktin nach DMI i.m.	33
3.2.5	Prolaktin nach CI p.o.	34
3.2.6	Prolaktin nach CI i.m.	34
3.2.7	Mittelwertsbeschreibung PRL	36
3.2.8	Flächenintegrale und statistische Auswertung der PRL-Untersuchungen	38
3.3	Nebenwirkungen	40
4	<u>Diskussion</u>	41
4.1	Wachstumshormon	41
4.2	Prolaktin	45

5	<u>Zusammenfassung</u>	48
6	<u>Tabellarischer Anhang</u>	49
7	<u>Literaturverzeichnis</u>	50
8	<u>Lebenslauf</u>	68

Die Untersuchung des Einflusses von Antidepressiva auf die Hypophysenvorderlappen(HVL)-Hormonsekretion basiert darauf, daß angenommen werden kann, daß Psychopharmaka den Funktionszustand aminерger Neuronensysteme beeinflussen und aminerge Neuronensysteme die Sekretion der HVL-Hormone verändern. Obwohl die komplexen Vorgänge zentralnervöser Reizübertragung und die Regelmechanismen der HVL-Hormonsekretion nur teilweise bekannt sind, wäre es für die Untersuchung zentralnervöser Effekte von Psychopharmaka von besonderem Interesse, wenn es gelingen würde beim Menschen eine Wirkung, besonders von Antidepressiva auf die HVL-Hormonsekretion nachzuweisen.

Bisher wurde vor allem der Effekt von Neuroleptika auf die Sekretion von Prolaktin (PRL) untersucht (TURKINGTON 1972; LANGER et al., 1977; DEL POZO et LANCRANJAN; 1978). Bei diesen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß die unter Neuroleptika-Therapie oft auftretende Galaktorrhoe und Amenorrhoe auf eine PRL-Erhöhung zurückzuführen ist, die ihrerseits wiederum durch die Dopamin-Rezeptorblockierende Wirkung der Substanzen bedingt ist.

In einigen Untersuchungen wurde ebenfalls ein Effekt von Antidepressiva auf die PRL-Sekretion berichtet (TURKINGTON, 1972; FRANTZ et al., 1972), wobei die Wirkung der trizyklischen Antidepressiva auf eine primär Nor-

adrenalin (NA)- und Serotonin(5-HT)-Wiederaufnahmehemmung zurückgeführt wird. Obwohl die Beeinflussung der Wachstumshormon(GH)-Sekretion durch noradrenerge, serotonerge und dopaminerge Neuronensysteme in verschiedensten endokrinologischen Untersuchungen gezeigt werden konnte, lagen zum Zeitpunkt der Planung der hier vorliegenden Arbeit keinerlei Mitteilungen über den Einfluß von Antidepressiva auf die GH-Sekretion vor. Möglich erschien eine Antidepressiva bedingte GH-Stimulation dadurch, daß besonders noradrenerge und dopaminerge aber auch serotonerge Neuronensysteme stimulierend die GH-Sekretion beeinflussen. Neuroleptika zeigen in wenigen vorliegenden Arbeiten keinen stimulierenden, sondern eher einen hemmenden Effekt auf die GH-Sekretion (MARTIN et al., 1977).

Im folgenden soll einerseits über die Wirkung von Antidepressiva auf aminerge Neuronensysteme und andererseits über die Wirkung aminerges Neuronensysteme auf die GH- und PRL-Sekretion referiert werden.

1.1 Wirkung der Antidepressiva Desimipramin (DMI) und Chlorimipramin (CI) auf aminerge Neuronensysteme

Die Wirkung von trizyklischen Antidepressiva wird primär auf die Beeinflussung der intraneuronalen Reizübertragung zurückgeführt. Es ist bekannt, daß die intraneuronale Reizübertragung mit Hilfe von Transmittersubstanzen wie Noradrenalin (NA), Dopamin (DA) und Sero-

tonin(5-HT) vermittelt wird. So wird die Transmittersubstanz in dem synaptischen Spalt freigesetzt, wobei die Transmitter nach der Reaktion mit den postsynaptischen Rezeptoren entweder verstoffwechselt oder präsynaptisch wieder aufgenommen werden. Entsprechend verschiedener experimenteller und tierpharmakologischer Untersuchungen beeinflussen Antidepressiva die Entfernung der Transmittersubstanzen aus dem synaptischen Spalt. Als Hauptwirkung der trizyklischen Antidepressiva wird die Hemmung der präsynaptischen Wiederaufnahme der Transmittersubstanzen angesehen. Hierdurch soll es zu einem erhöhten Transmitterangebot am postsynaptischen Neuron kommen. In Vergleichsuntersuchungen konnte gezeigt werden, daß verschiedene trizyklische Antidepressiva unterschiedlich stark die NA- und Serotonin-Wiederaufnahme hemmen. Desimipramin (DMI) wird als primär NA-Wiederaufnahme-hemmendes Antidepressivum mit einem gering Serotonin-Wiederaufnahme-hemmenden Effekt angesehen (SCHILDKRAUT et al., 1970; LIDBRINK et al., 1971). Chlorimipramin (CI) hat demgegenüber einen geringen NA-Wiederaufnahme-hemmenden und einen wesentlich stärker Serotonin-Wiederaufnahme-hemmenden Effekt (LIDBRINK et al., 1971; HALL et ÖGREN et al., 1981). Dies war der Grund dafür, daß im Rahmen der hier vorliegenden Studie diese beiden Substanzen aus den vorhandenen Antidepressiva ausgesucht wurden, um deren Effekt auf die GH- und PRL-Sekretion zu untersuchen. Ein weiterer Grund ist darin zu sehen, daß die genannten Substanzen im Rahmen der

Pharmakotherapie klinisch eingesetzt werden, und sowohl p.o., als auch i.m. appliziert werden können.

1.2 Wirkung von aminergen Neuronen auf die Wachstumshormon (GH)- und Prolaktin (PRL)-Sekretion

Aufgrund verschiedener Untersuchungen kann angenommen werden, daß die hypophysäre Hormonsekretion, besonders die GH- und PRL-Sekretion, durch hypothalamische Releasing-Hormone sowohl stimulierend als auch inhibierend beeinflußt werden kann (LIUZZI et al., 1976; MARTIN et al., 1977). So soll die GH-Sekretion durch den Wachstumshormon-Releasing-Faktor (GRF) stimulierend, und durch den Wachstumshormon-Inhibiting-Faktor (GIF) hemmend beeinflußt werden (BLECK 1978, GARVER et al., 1975; GLICK 1969). Die PRL-Sekretion wird primär durch den Prolaktin-Inhibiting-Faktor (PIF) hemmend beeinflußt (MEITES 1972; MEITES et CLEMENS, 1972). Die Releasing- und Inhibiting-Faktoren sind Polypeptide, und sollen ihrerseits mit den hormonesezernierenden Zellen in der Hypophyse reagieren. Ob die biogenen Amine ihren Einfluß über die Freisetzung von Releasing- und Inhibiting-Faktoren im Hypothalamus oder, wie vom Dopamin angenommen, durch eine direkte Reaktion mit den hormonesezernierenden Zellen in der Hypophyse hervorrufen, ist offen. Beide Hormone, sowohl das GH wie auch das PRL, können im Rahmen von unspezifischen Streßsituationen stimuliert werden (ROTH et al., 1963; GREENWOOD et al., 1966;

BETHGE et al., 1967; LHERMITE et al., 1972; NOEL et al., 1972).

1.2.1 Wachstumshormon und Noradrenalin

Sowohl in tier-, als auch in humanendokrinologischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß adrenerge Neuronensysteme die GH-Sekretion anregen. So kommt es nach NA-Infusion bei Ratten in den dritten Ventrikeln zu einer GH-Sekretion (VIJAYAN et al. 1976; MÜLLER et al., 1970). Beim Affen führt die Injektion von NA in die Nähe des nucleus ventro medialis ebenfalls zu einer GH-Stimulation (STEINER et al., 1978; TOIVOLA et al., 1972). Nach i.v. Injektion von NA konnte beim Menschen keine GH-Stimulation gemessen werden, was darauf zurückgeführt wird, daß NA die Blut-Hirnschranke nicht überschreitet (BLACKARD et HEIDINGSFELDER, 1968). NA-Agonisten führen beim Menschen zu einer GH-Stimulation. Dies zeigten IMURA et al. (1973) mit dem Alpha-Agonisten Metoxamin und LAL et al. (1975) mit Phenylephrin. Zu einem GH-Anstieg kommt es ebenfalls nach Gabe der Alpha-Agonisten Clonidin (MATUSSEK et al., 1980) und Guanfazine (LANCRANJAN et al., 1978). Der Alpha-Rezeptorblocker Phentolamin hemmt hingegen den Insulin-Hypoglykämie bedingten Anstieg von GH (VINIK et JOUBERT, 1970; IMURA et al., 1971). Auch der Arginin-induzierte GH-Anstieg wird durch Phentolamin gehemmt (BLACKARD et HEIDINGSFELDER, 1968; KANSAL et al., 1972) zeigten einen hem-

menden Einfluß von Phentolamin auf den L-DOPA-induzierten GH-Anstieg. COCCHI et al. (1978) zeigten dies bei dem 5-HTP-induzierten GH-Anstieg. Die vorwiegend Beta-Rezeptor-agonistische Substanz Adrenalin hemmt den hypoglykämisch bedingten GH-Anstieg (MÜLLER et CAVAGNINI, 1974). Der hemmende Einfluß der Beta-Rezeptoren auf die GH-Ausschüttung ist nicht sicher belegt, da bisher nur die Beta-Rezeptor-blockierende Substanz Propranolol untersucht wurde. So bewirkt Propranolol eine Potenzierung der 5-HT-bedingten GH-Ausschüttung (COSTAIN et GREEN 1978). Ebenso kam es nach Gabe von L-DOPA zu einer zusätzlichen Steigerung der GH-Ausschüttung durch Propranolol (BARBARINO et al., 1978).

1.2.2 Wachstumshormon und Dopamin

Wird Dopamin (DA) direkt in den dritten Ventrikel des Rattenhirns injiziert, kommt es zu einer GH-Sekretionserhöhung (VIJAYAN et al., 1976). Nach i.v. Gabe von DA wiesen BURROW et al. (1977), LANGER (1977), und LEEBAW et al. (1978) eine GH-Sekretionserhöhung nach. FERRARI et al. (1981) sowie KAPTEIN et al. (1981) fanden nach i.v. Gabe von DA nur einen vorübergehenden GH-Anstieg. MÜLLER (1970) konnte keine Änderung des GH-Sekretionsverhaltens nachweisen. Wird das menschliche Hypophysengewebe mit DA perfundiert, kommt es zu einem GH-Sekretionsanstieg (LAWTON et al., 1981). L-DOPA, die Vorstufe von NA und DA, führt beim Menschen zu einer GH-Stimulation. Hier sind die Untersuchungsergebnisse

einheitlich (BOYD et al., 1970; EDDY et al., 1971; KANSAL et al., 1972; PERLOW et al., 1972; SOUVATZOGLOU et al., 1973). Der Dopamin-Agonist Apomorphin führt bei gesunden Probanden zu einer GH-Ausschüttung (LAL et al., 1973). Des weiteren wurden noch die Dopamin-Agonisten Bromokryptin (CAMANNI et al., 1975), und Lergotril (THORNER et al., 1978) untersucht. Sämtliche Substanzen führten zu einem GH-Sekretionsanstieg. Selbst die weniger selektiv wirkenden Dopamin-Agonisten wie Methyldamphetamin (REES et al., 1970), Methylphenidate (BROWN et EBERT, 1977, BROWN et al., 1977) und Amphetamin (BESSER et al., 1969) führten zu einer GH-Ausschüttung. Amantadin, ebenfalls ein Dopamin-Agonist, bewirkt keine GH-Ausschüttung (CAVAGNINI et al., 1973). Der Dopamin-Antagonist Pimocid ist in der Lage, die durch Apomorphin hervorgerufene GH-Stimulation zu unterdrücken (SCHWINN et al., 1976).

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von MASALA et al. (1978), denen es nicht gelang, die GH-Stimulation durch Glucagon oder Pimocid zu unterdrücken. Haldol hemmt dagegen den Hypoglykämie-induzierten GH-Anstieg (KIM et al., 1972).

1.2.3 Wachstumshormon und Serotonin

Der spezifische Serotonin-Antagonist Tryptophan führt zu einer geringen GH-Freisetzung (MÜLLER et CAVAGNINI, 1974; WOOLF et LEE, 1977). 5-Hydroxytryptophan (5-HTP)

führt bei Ratten zu einem GH-Anstieg (COCCHI et al., 1978, DORSA et CONNORS, 1979). Ebenfalls beim Menschen kommt es nach Injektion von hohen Dosen 5-HTP (200 - 300 mg) zu einer GH-Sekretions-Erhöhung (WIRZ-JUSTICE et al., 1976). Bei den Probanden treten bei diesen hohen Dosen Erbrechen, Durchfall, Bauchkrämpfe und Kopfschmerzen auf, weshalb CHECKLEY (1980) die Meinung vertrat, daß die 5-HTP induzierte GH-Erhöhung lediglich Streß-bedingt und kein spezifischer Effekt von 5-HTP sei. Nach chronischer p.o. Verabreichung von 5-HTP wurde keine GH-Sekretionserhöhung nachgewiesen (BENKERT et al., 1973; IMURA et al., 1973; MÜLLER et CAVAGNINI, 1974; NAKAI et IMURA, 1974; HANDWERGER et al., 1975). Der 5-HTP-Antagonist Cyproheptadin ist in der Lage, den Hypoglykämie-induzierten GH-Anstieg zu hemmen (BIVENS et al., 1973). Die Hemmung des GH-Anstiegs nach Gabe von Arginin und 5-HTP zeigten NAKAI et IMURA (1974). Ebenfalls hemmend wird der L-DOPA induzierte GH-Anstieg beeinflusst (SMYTHE et LAZARUS, 1973).

1.2.4 Prolaktin und Noradrenalin

Die bisher veröffentlichten Forschungsergebnisse ergeben kein einheitliches Bild. LAL et al. (1975) diskutierten das Fehlen des Noradrenalins bei der PRL-Sekretion. STEINER et al. (1978) hingegen vermuteten eine geringe noradrenerge PRL-Sekretionserhöhung. Sie stützen sich dabei auf ihre Untersuchung an Ratten, denen sie intra-

hypothalamisch NA injizierten, und dabei eine mäßige PRL-Sekretionssteigerung feststellen konnten. Der Alpha-Agonist Clonidin führte bei gesunden Probanden zu keiner PRL-Sekretionsänderung (LAL et al., 1975). Der Alpha-Agonist Guanfacine hingegen hemmt die durch Hypoglykämie provozierte PRL-Ausschüttung (LANCRANJAN et al., 1978). Der Alpha-Rezeptor-Antagonist Phentolamin ist jedoch nicht in der Lage den 5-HTP induzierten-PRL-Sekretionsanstieg zu hemmen (COCCHI et al. 1978).

1.2.5 Prolaktin und Dopamin

Die PRL-Sekretion wird durch eine vorwiegend dopaminerg vermittelte chronische Hemmung gesteuert (MEITES, 1972; MEITES et CLEMENS, 1972). Nach DA-Infusion beim Affen kam es zu einer PRL-Sekretionssenkung (STEINER et al., 1978). Die Dopamin-Agonisten Bromokryptin (BESSER et al., 1972), Apomorphin (LAL et al., 1973), Lergotril und L-DOPA (THORNER et al., 1978) führten beim Menschen zu einer Hemmung der PRL-Sekretion. DA selbst führt beim Menschen zu einer Hemmung der TRH-bedingten PRL-Ausschüttung (NOEL et al., 1973). Die DA-Rezeptorenblocker Pimocide und Haloperidol führen hingegen zu einer PRL-Stimulation (MARTIN et al., 1977; COOKSSON et al., 1982).

1.2.6 Prolaktin und Serotonin

Der stimulierende Effekt von 5-HTP, einer Serotonin-Vorstufe, auf die PRL-Sekretion ist gut belegt (MACINDOE et al., 1973; KATO et al., 1974; HANDWERGER et al., 1975; WIRZ-JUSTICE et al., 1976; COCCHI et al., 1978). Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von COPPOLA (1971), der nach Gabe von 5-HTP keinen PRL-Anstieg nachweisen konnte. Der Serotonin-Agonist L-Tryptophan erzeugt ebenfalls keine PRL-Ausschüttung (MACINDOE et TURKINGTON, 1973; WOOLF et LEE 1977; WIEBE et al., 1977). Der 5-HTP-Antagonist Methysergid hemmt hingegen den L-Tryptophan induzierten PRL-Anstieg (MACINDOE et TURKINGTON, 1973). COCCHI et al. (1978) zeigten dies für den 5-HTP induzierten PRL-Anstieg. Die schlafinduzierte PRL-Ausschüttung konnten MENDELSON et al. (1979) mit Methysergid hemmen.

Aufgrund diverser Untersuchungen kann angenommen werden, daß die PRL-Sekretion beim Menschen, wie erwähnt, durch die Neuroleptika-bedingte Dopamin-Rezeptorblockade erhöht wird. Ohne im Detail auf die verschiedentlichen Arbeiten eingehen zu wollen (siehe MARTIN, 1977), sei hier die Arbeit von LANGER et al. (1977) erwähnt, der besonders zeigen konnte, daß eine dosisabhängige und eine von der neuroleptischen Potenz abhängige PRL-Stimulation mit den verschiedensten Neuroleptika erzielt wurde. LANGER et al. (1977).

TURKINGTON (1972) und FRANTZ et al. (1972) berichteten, daß nach längerer Verabreichung von Antidepressiva ebenfalls eine PRL-Stimulation bei einem Teil von depressiven Patienten meßbar war. Bei diesen Untersuchungen wurde der Effekt von Imipramin und Amitriptylin untersucht. Über die Beeinflussung von Antidepressiva auf die GH-Ausschüttung war lediglich bis zum Beginn der vorliegenden Arbeit, mitgeteilt worden, daß Antidepressiva die Schlaf-induzierte GH-Stimulation unterdrücken sollen (MARTIN et al., 1977).

1.4 Fragestellungen

Wie vorausgehend beschrieben, konnte aufgrund der vorliegenden Untersuchungen allgemein angenommen werden, daß Antidepressiva einen Effekt auf die aminergen Neurosensysteme haben, und diese aminergen Neuronensysteme im Rahmen der Hormonsekretion von GH und PRL einen Effekt bewirken.

Primäres Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, der Frage nachzugehen, ob die beiden trizyklischen Antidepressiva Desimipramin (DMI) und Chlorimipramin (CI), in klinisch üblicher Dosierung, die vormittägliche GH- und PRL-Sekretion bei gesunden männlichen Probanden nach einmaliger Applikation beeinflussen. Im einzelnen sollte im Vergleich zu Placebo p.o. der Effekt von einer Injektion NaCl sowie von DMI und von CI, p.o. respektive i.m. appliziert, untersucht werden.

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

Es wurden nur gesunde, nicht vorbehandelte männliche Probanden in die Untersuchung aufgenommen. Das Alter schwankte zwischen 25 und 35 Jahren.

Folgende Anforderungen wurden an die Gesundheit der Probanden gestellt:

In der Familienvorgeschichte durfte es weder einen Hin-

weis auf eine vererbare Stoffwechselkrankheit, noch auf eine psychiatrische Erkrankung geben. Die körperliche Untersuchung durfte keinen Hinweis auf eine organische Erkrankung ergeben. Vier Wochen vor Versuchsbeginn durften die Probanden keine Medikamente zu sich genommen haben. 24 Stunden vor Untersuchungsbeginn durfte kein Alkohol mehr getrunken werden. In der Nacht vor Versuchsbeginn mußten sämtliche Probanden mindestens acht Stunden geschlafen haben.

Laborchemisch wurden folgende Routineparameter bestimmt: Rotes Blutbild, S-GOT, S-GPT, Gamma-GT, Harnstoff, Kreatinin, Serum-Protein-Elektrophorese, Blutzucker, Blutsenkung sowie Urinstatus.

Des weiteren wurden ein EKG und EEG angefertigt.

Über die Risiken des durchzuführenden Programms wurden alle Probanden aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

2.2 Untersuchungsablauf

Untersuchungsbeginn war 8.00 Uhr +/- eine halbe Stunde. Eine Stunde vor Gabe der Testsubstanz, bei $t = -60$ min, wurde erstmalig Blut abgenommen. Dieser Wert wurde als Referenzwert herangezogen.

Zu den folgenden Zeiten wurde Blut abgenommen und das Serum untersucht:

Nach 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240 min.

Die Blutabnahme erfolgte über einen Venen-Verweilkathe-

ter, der mit einer Heparin-Lösung offengehalten wurde. Über die Nebenwirkungen sowie über Blutdruck und Herzfrequenz wurde ein Protokoll geführt.

2.3 Einzeluntersuchungen

In einfacher Blindanordnung, das heißt, es wurde den Probanden nicht mitgeteilt welche der verschiedenen Untersuchungssubstanzen sie appliziert bekamen, wurden folgende Einzeluntersuchungen bei jeweils sechs Probanden durchgeführt:

1. Placebo Tablette p.o.
2. NaCl 0,9% 2 x 4 ml i.m.
(gleichzeitig)
3. DMI 100 mg p.o.
4. DMI 75 mg i.m. in je 2 Injektionen à 4 ml
(gleichzeitig)
5. CI 100 mg p.o.
6. CI 75 mg i.m. in je 2 Injektionen à 4 ml
(gleichzeitig)

2.4 Bestimmungsmethode GH

Die GH-Konzentration wurde nach VON WERDER et al. (1975) radioimmunologisch bestimmt. Der physiologische GH-Sekretionsbereich liegt unter Ruhebedingungen zwischen 0 und 6,5 ng/ml (WILLIAMS; 1976). Die Nachweisgrenzen liegen zwischen 0,3 und 30 ng/ml. Die Kreuzreaktion mit PRL liegt unter 1%. Die Meßgenauigkeit beträgt maximal +/- 5%.

2.5 Bestimmungsmethode PRL

PRL wurde ebenfalls radioimmunologisch bestimmt (VON WERDER et al., 1975). Die Umrechnung von $30.4 \mu\text{U/MRC}$ ergibt einen Wert von 1 ng NIH VLS 2 . Der Normalbereich bei Männern beträgt $167 \pm 78 \mu\text{U}$ im Serum. Die Kreuzreaktion mit GH liegt unter 1%. Die Meßgenauigkeit beträgt maximal $\pm 5\%$.

2.6 Beschreibung der Einzelwerte, Mittelwerte und Flächen

Es wurde, entsprechend den Untersuchungsgruppen, zu den einzelnen Blutabnahmezeiten der Mittelwert mit Standardabweichung (SD) und Standardfehler (SE) errechnet. Nach der Methode von SIMPSON (1956) wurde das Flächenintegral unter den Hormonkurven, zwischen dem Zeitpunkt $t = 0$ und $t = 240 \text{ min}$ berechnet.

2.7 Statistische Auswertung mit Varianzanalyse und t-Test-Matrix

Zur Ermittlung signifikanter Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungen wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse gerechnet. Danach wurde zur weiteren deskriptiven Beschreibung der zuvor erhaltenen Signifikanzen eine t-Test-Matrix erstellt und ausgewertet. Abschließend wurde noch eine GH-Differenzenmatrix, entsprechend den verschiedenen Applikations- und Testsubstanzen, errechnet.

Während des gesamten Untersuchungsablaufs wurden zu allen Zeitpunkten ($t = -60$ bis $t = 240$ min) sowohl subjektive als auch objektive Veränderungen wie Übelkeit, Müdigkeit, Unruhe und Schweißausbruch protokolliert.

Entsprechend der angegebenen Auswertungsmethode sollen die Ergebnisse von GH und PRL vorgelegt werden. Hierbei wird als erstes eine Beschreibung der Einzelwertskurven vorgenommen, anschließend werden die Mittelwertskurven und hiernach die Flächenintegrale beschrieben. Danach folgen die Ergebnisse der statistischen Analyse.

3.1 Wachstumshormon (GH)

3.1.1 Wachstumshormon nach Placebo p.o.

Von den sechs Probanden, die Placebo p.o. appliziert bekamen, zeigte einer der Probanden (PA) zum Zeitpunkt $t = -60$ einen erhöhten GH-Wert von 7,9 ng/ml. Bei ihm kam es zum Zeitpunkt $t = 120$ zu einem weiter erhöhten GH-Wert von 8,8 ng/ml. Ein weiterer Proband KR hatte zu diesem Zeitpunkt einen GH-Wert von 5,9 ng/ml erreicht. Nach 210 min kommt es bei dem Probanden EH zu einem GH-Wert von 6,5 ng/ml (Abb. I, a; Tab. I-1).

3.1.2 Wachstumshormon nach Placebo i.m.

Bei den sechs Probanden, die Placebo (0,9 % NaCl) i.m. erhielten, kommt es bei dem Probanden PH zum Zeitpunkt $t = 0$ min zu einem GH-Anstieg auf 5,0 ng/ml. Zum Zeitpunkt $t = 30$, erreicht der Proband SW einen GH-Wert von 7,0 ng/ml. Der Proband LH hat zum Zeitpunkt $t = 150$ einen GH-Anstieg auf 9,4 ng/ml (Abb. I, b; Tab. I-2).

3.1.3 Wachstumshormon nach DMI p.o.

Von den Probanden, die 100 mg DMI p.o. erhielten, zeigte einer (PA) zum Zeitpunkt $t = 0$ einen leicht erhöhten GH-Wert von 5,1 ng/ml, der dann allerdings wieder unter 5 ng/ml abfiel. Bei allen sechs Probanden kam es nach 60 bzw. 90 min zu einem GH-Anstieg, wobei die Maxima der einzelnen GH-Werte zwischen $t = 120$ und $t = 210$ min nach DMI p.o. Applikation auftraten. Die GH-Anstiege bewegten sich zwischen 9,6 ng/ml und 24,0 ng/ml. Vor Beendigung der Untersuchung konnte bei allen sechs Probanden ein GH-Abfall gemessen werden, wobei nicht in allen Fällen GH-Basalwerte erreicht wurden (Abb. I,c; Tab. I-3).

3.1.4 Wachstumshormon nach DMI i.m.

Zum Zeitpunkt $t = 0$ tritt bei den Probanden DM ein leicht erhöhter GH-Wert von 6,7 ng/ml auf, der 30 min nach Gabe der Testsubstanz wie auch der Proband KH mit einem deutlichen GH-Anstieg reagiert. Zum Zeitpunkt $t = 60$ haben sämtliche Probanden mit einem ausgeprägten GH-Anstieg reagiert. Im einzelnen werden GH-Werte zwischen 16,9 ng/ml und 24,8 ng/ml gemessen. Alle 6 Probanden lagen über drei Meßwerte hinweg mit ihren GH-Werten über 11 ng/ml. Nach 240 min waren die GH-Werte aller Probanden wieder im Ausgangsbereich (Abb. I,d; Tab. I-4).

3.1.5 Wachstumshormon nach CI p.o.

Ein Proband (VB) erreichte zum Zeitpunkt $t = 0$ einen GH-Wert von 3,2 ng/ml, der bis zum Zeitpunkt $t = 150$ auf 13,3 ng/ml anstieg. Der Proband HJ reagiert nach 120 min mit einem massiven GH-Anstieg, der oberhalb der Meßgrenze liegt und zum Zeitpunkt $t = 240$ noch nicht auf seinen Ausgangswert zurückgefallen war. Der Proband EH reagiert zum Zeitpunkt $t = 150$ mit einem GH-Anstieg auf 19,9 ng/ml, um nach 240 min wieder zum Ausgangspunkt zu kommen. Bei dem Probanden SS kommt es nach 120 min zu einem GH-Anstieg auf 3,1 ng/ml. Proband PA reagiert nach 240 min mit einem GH-Anstieg auf 4,2 ng/ml. Bei dem Probanden DM kommt es nach 240 min zu einem GH-Anstieg auf 4,9 ng/ml. Von den sechs Probanden sind zum Zeitpunkt $t = 240$ nur die Werte der Probanden SS sowie VB zum Ausgangswert zurückgekehrt (Abb. I, e; Tab. I-5).

3.1.6 Wachstumshormon nach CI i.m.

Bei dem Probanden LH kommt es nach 30 min zu einem GH-Anstieg auf 7,7 ng/ml und nach 60 min zu einem Anstieg auf 17,5 ng/ml. Bei zwei Probanden (RB und KS) kommt es zum selben Zeitpunkt zu einem Anstieg auf 11,2 bzw. 11,5 ng/ml. Bei dem Probanden ZM kommt es bei $t = 60$ zu einem ganz geringen Anstieg auf 3,2 ng/ml, allerdings liegt der $t = -60$ Wert bei 2,2 ng/ml. Zu keinem Zeitpunkt kommt es bei den Probanden FC und WW zu einem GH-Anstieg. Der GH-Basalwert wird bei allen Probanden zum Zeitpunkt $t = 150$ min erreicht (Abb. I, f; Tab. I-6).

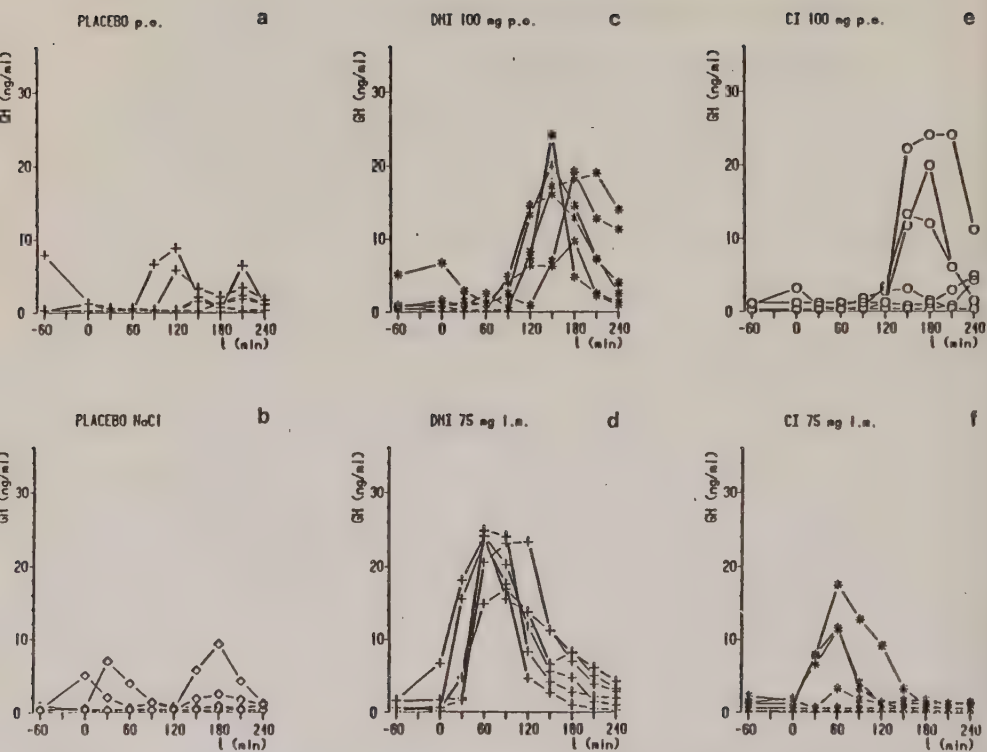


Abbildung I: GH-Sekretion (ng/ml) von 6 Probanden nach Gabe von:
a) Placebo p.o., b) Placebo NaCl, c) DMI 100 mg p.o.,
d) DMI 75 mg i.m., e) CI 100 mg p.o., f) CI 75 mg i.m.

3.1.7 Mittelwertsbeschreibung GH

Bei allen sechs Untersuchungen war die GH-Konzentration im Mittel zum Zeitpunkt $t = -60$ und $t = 0$ unter 5 ng/ml.

Bei den Probanden, die Placebo p.o. bekamen, lag nach Verabreichung von Placebo die GH-Konzentration während des gesamten Untersuchungszeitraumes unter 2,7 ng/ml (Abb. II, a; Tab. I-1).

Bei den Probanden, die Placebo i.m. bekamen, lag auch nach Verabreichung von Placebo die GH-Konzentration während des gesamten Untersuchungszeitraumes unter 2,4 ng/ml (Abb. II, a; Tab. I-2).

Nach Verabreichung von 100 mg DMI p.o. kam es bis zum Zeitpunkt $t = 30$ zu keiner Veränderung der GH-Konzentration. Nach 60 min zeigt die Mittelwertskurve einen deutlichen Anstieg der GH-Konzentration, die zum Zeitpunkt $t = 150$ den Wert von 15,0 ng/ml erreicht. Danach fallen die Werte der GH-Konzentration bis zum Ende der Untersuchung ab, erreichen aber nicht den Ausgangswert (5,6 ng/ml bei $t = 240$). (Abb. II, b; Tab. I-3).

Bei den Probanden, die 75 mg DMI i.m. appliziert bekamen, kam es unmittelbar nach Injektion zu einem GH-Anstieg, der 60 min nach Injektion im Mittel den maximalen Wert von 21,9 ng/ml erreichte. Hiernach fällt die GH-Konzentration kontinuierlich ab und hat zum Ende der Untersuchung annähernd den Basalwert erreicht (Abb. II, b; Tab. I-4).

Nach Gabe von 100 mg CI p.o. kommt es nach 150 min zu einem GH-Anstieg auf 8,6 ng/ml. Das Maximum des Anstiegs wird nach 180 min mit einem Wert von 9,8 ng/ml erreicht. Nach 240 min liegt der Wert mit 3,9 ng/ml noch über dem Ausgangswert von 1,08 ng/ml (Abb. II, c; Tab. I-5).

Bei den Probanden, die 75 mg CI i.m. appliziert bekamen, kam es im Mittel nach 60 min zu einem maximalen GH-Wert von 7,4 ng/ml, der kontinuierlich abfiel und zum Zeitpunkt $t = 180$ (0,9 ng/ml) annähernd den Ausgangswert erreicht (Abb. II, c; Tab. I-6).

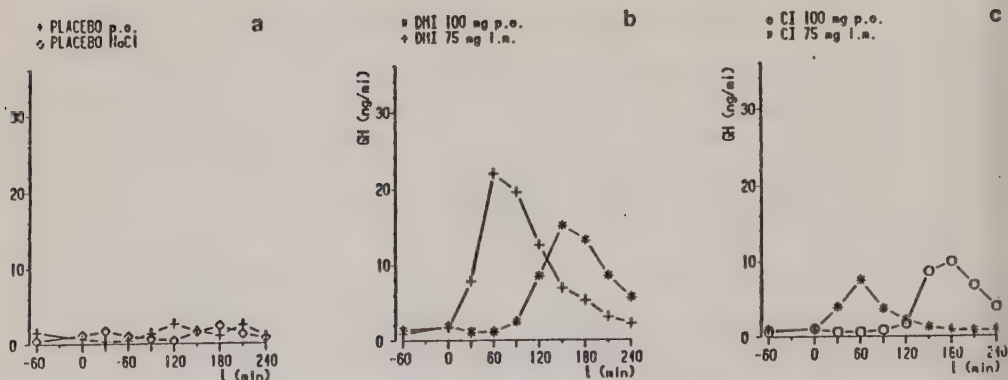


Abbildung II: Mittelwerte ($\bar{x}$) der GH-Sekretion (ng/ml) von je 6 Probanden nach Gabe von :

- a) Placebo p.o., Placebo NaCl,
- b) DMI 100 mg p.o., DMI 75 mg i.m.,
- c) CI 100 mg p.o., CI 75 mg i.m.

3.1.8 Flächenintegrale und statistische Auswertung der GH-Untersuchung

Die Flächenintegralberechnung der Einzelwerte (Tab. I, 1-6) sowie die graphische Darstellung (Abb. III) machen folgendes Ergebnis deutlich:

Nach Applikation von Placebo p.o. und NaCl i.m. kommt es zu einer vergleichbar großen Fläche unter den Kurven. Die Flächenintegrale DMI p.o. und DMI i.m. sowie CI p.o. und CI i.m. sind deutlich größer. Die Varianzanalyse ergibt mit den Werten 5.30 für $p < 0.01$ eine F-Test Ratio von 15.0049. Damit wird deutlich, daß ein signifikanter Unterschied mit den verschiedenen Behandlungen auf die GH-Konzentration erzielt wurde.

Die Frage, zwischen welcher der einzelnen Behandlungsformen der signifikante Unterschied besteht, wird deskriptiv mit Hilfe der t-Test-Matrix beantwortet (Tab. I-7). Hier läßt sich zeigen, daß zwischen der Applikation Placebo p.o. und NaCl i.m. kein signifikanter Unterschied ist.

DMI p.o. im Vergleich zu Placebo p.o. ist signifikant unterschiedlich und zeigt damit, daß DMI p.o. eine signifikante GH-Stimulation bewirkt ($p < 0.001$). Ebenfalls findet sich zwischen der Applikation DMI i.m. und Placebo i.m. ein signifikanter Unterschied, so daß DMI i.m. ebenfalls eine signifikante GH-Stimulation bewirkt ($p < 0.001$).

Die Flächenintegrale nach CI p.o. unterscheiden sich zu Placebo p.o. und NaCl i.m. nicht signifikant, so daß hier kein signifikanter Effekt von CI p.o. auf die GH-Sekretion gezeigt wird. CI i.m. im Vergleich zu Placebo p.o. oder NaCl i.m. bewirkt ebenfalls keinen signifikanten Unterschied, so daß auch die CI i.m. Applikation zu keinem signifikanten GH-Anstieg führt.

Der Vergleich von DMI p.o. und CI p.o. erbringt, daß nach CI p.o. eine geringere GH-Stimulation meßbar ist als nach DMI p.o. Diese Unterschiede sind nicht signifikant.*

Der Vergleich der DMI-Applikation i.m. und CI i.m. erbringt, daß DMI eine höhere GH-Stimulation bewirkt, wobei der Unterschied ist $p < 0.001$.

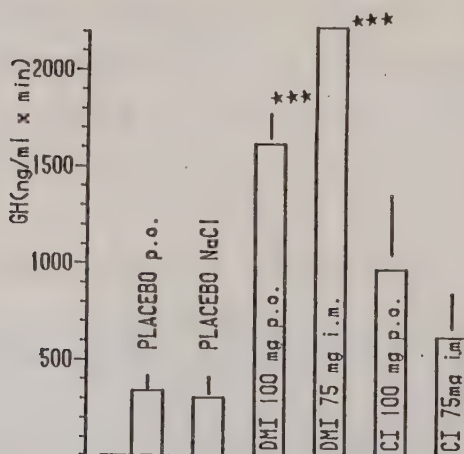


Abbildung III: GH-Flächenintegrale (ng/mlxmin; 0-240 min) der verschiedenen Applikationen (*** $p < 0,001$)

3.2 Prolaktin (PRL)

3.2.1 Prolaktin nach Placebo p.o.

Bei den sechs Probanden die Placebo p.o. appliziert bekamen, lagen sämtliche Basalwerte von $t = -60$ und $t = 0$ zwischen $227 \mu\text{U/ml}$ bzw. $158 \mu\text{U/ml}$. Die -60 Werte lagen bei allen Probanden höher als die Werte zum Zeitpunkt $t = 0$. Lediglich der Proband KR hatte zum Zeitpunkt $t = 60$ einen geringen PRL-Anstieg auf $260 \mu\text{U/ml}$. Zum Zeitpunkt 120 hatte der Proband DM einen geringen PRL-Anstieg auf $191 \mu\text{U/ml}$. Die Probanden KR und DM sind die einzigen, die nach 240 min über dem Ausgangswert liegen, die anderen vier Probanden liegen im Wert sowohl unter dem von $t = -60$ als auch unter dem von $t = 0$ (Abb. IV, a; Tab. II-1).

3.2.2 Prolaktin nach Placebo i.m.

Von den sechs Probanden, die Placebo i.m. appliziert bekamen, zeigte nur ein Proband (PH) zum Zeitpunkt 0 eine höhere PRL-Sekretion ($358 \mu\text{U/ml}$) als die zum Zeitpunkt $t = -60$ gemessene PRL-Konzentration. Alle sechs Probanden hatten zum Zeitpunkt $t = 240$ einen niedrigeren PRL-Wert erreicht als zum Meßzeitpunkt $t = -60$ (Abb. IV, b; Tab. II-2).

3.2.3 Prolaktin nach DMI p.o.

Bei allen sechs Probanden lag der Meßwert bei $t = -60$ über dem Wert bei $t = 0$. Der Proband VB zeigte zum Zeitpunkt $t = 150$ einen PRL-Anstieg auf $379 \mu\text{U/ml}$. Der Proband PA erreichte zum Zeitpunkt $t = 180$ einen PRL-Anstieg auf $360 \mu\text{U/ml}$. Zum selben Zeitpunkt kam es bei dem Probanden SS zu einem geringen PRL-Anstieg auf $270 \mu\text{U/ml}$. Bei dem Probanden KR stieg ebenfalls der Wert zum Zeitpunkt $t = 180$ auf $284 \mu\text{U/ml}$. Bei dem Probanden EH kam es bei $t = 150$ zu einem PRL-Anstieg auf $428 \mu\text{U/ml}$. Lediglich bei dem Probanden HJ kam es zu keinem PRL-Anstieg. Zum Zeitpunkt $t = 240$ lagen die Werte aller Probanden über den zum Zeitpunkt $t = 0$ gemessenen (Abb. IV, c; Tab. II-3).

3.2.4 Prolaktin nach DMI i.m.

Bei allen sechs Probanden die DMI i.m. appliziert bekommen lag der PRL-Wert zum Zeitpunkt $t = 0$ unter dem PRL-Wert von $t = -60$.

Vergleicht man die PRL-Sekretionswerte vom Zeitpunkt $t = 30$ bis $t = 240$ mit den zum Zeitpunkt $t = 0$ gemessenen Werten, so zeigt sich, daß eine geringe Tendenz zum Anstieg der Werte über den Versuchszeitraum hinweg vorhanden ist.

Zum Zeitpunkt $t = 180$ liegen die Werte der Probanden AR, RB, KH, PH und DM bis $t = 240$ über den zum Zeitpunkt

$t = 0$ gemessenen Werten. Lediglich der Proband LH fällt mit den PRL-Sekretionswerten konstant über den gesamten Untersuchungszeitraum ab (Abb. IV d, Tab. II-4).

3.2.5 Prolaktin nach CI p.o.

Bei allen 6 Probanden die 100 mg CI p.o. appliziert bekamen lag der $t = -60$ Wert höher als der zum Zeitpunkt $t = 0$ gemessene Prolaktinspiegel. Bei $t = 180$ liegen die Werte aller Probanden über dem zur Zeit $t = 0$ gemessenen Wert, nur der des Probanden FC lag bei $t = 240$ unter dem bei $t = 0$ gemessenen.

3.2.6 Prolaktin nach CI i.m.

Bei den sechs Probanden, die 75 mg i.m. appliziert bekamen, lagen die PRL-Werte zum Zeitpunkt $t = 0$ unter denen zum Zeitpunkt $t = -60$. Von 4 Probanden (HJ, PA, DM, EH) lagen die PRL-Werte bei $t = 240$ zum Teil recht deutlich über den zum Zeitpunkt $t = 0$ gemessenen. Die beiden Probanden SG und KM erreichten die $t = 0$ Werte nicht. SG hatte zum Zeitpunkt $t = 30$ eine maximale PRL-Sekretion von $1061 \mu\text{U/ml}$. Dieser Wert fiel dann bis $t = 240$ kontinuierlich ab. KM erreichte $t = 60$ den höchsten PRL-Wert ($425 \mu\text{U/ml}$), dieser liegt jedoch unter dem zum Zeitpunkt $t = -60$ von $475 \mu\text{U/ml}$. HJ kam ebenfalls zum Zeitpunkt $t = 60$ zu seinem höchsten PRL-Wert ($369 \mu\text{U/ml}$). Dieser Wert fiel dann ebenfalls kontinuierlich bis zum Zeitpunkt $t = 240$ ab.

PA hatte bei $t = 180$ mit $259 \mu\text{U/ml}$ den höchsten PRL-Wert erreicht.

DM hatte die maximale PRL-Sekretion zum Zeitpunkt $t = 240$ mit $353 \mu\text{U/ml}$. Ähnlich verhält es sich bei dem Probanden EH bei dem ebenfalls zum Zeitpunkt $t = 240$ die höchste PRL-Ausschüttung war ($436 \mu\text{U/ml}$).

(Abb. IV, f; Tab. II-6).

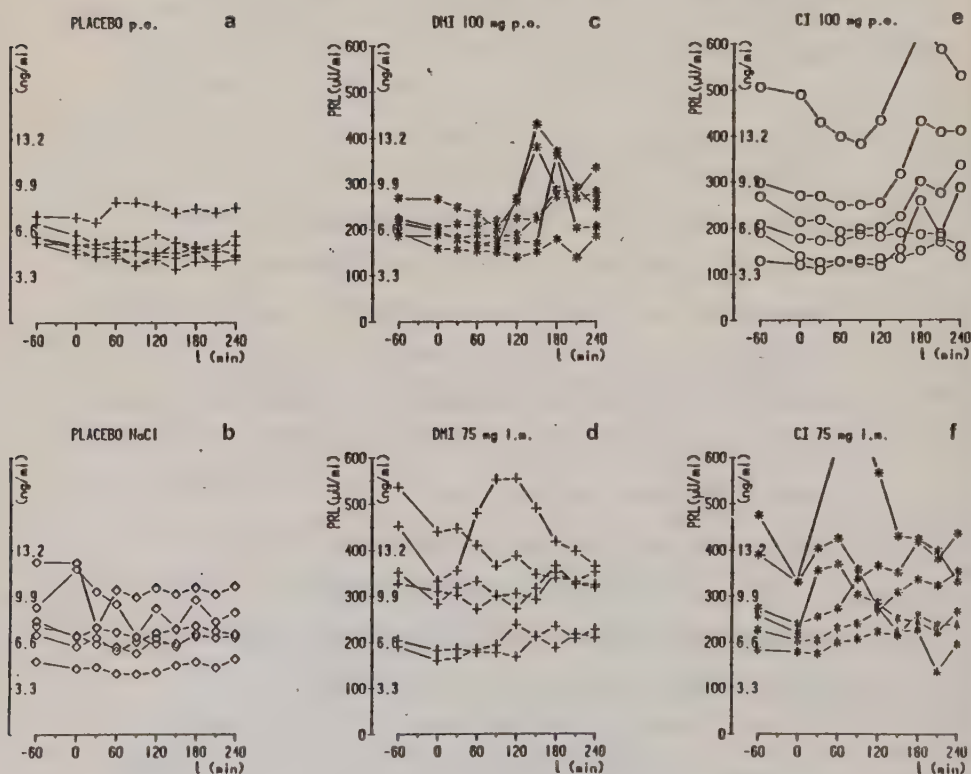


Abbildung IV: PRL-Sekretion ($\mu\text{U/ml}$) von 6 Probanden nach Gabe von:
a) Placebo p.o., b) Placebo NaCl, c) DMI 100 mg p.o.,
d) DMI 75 mg i.m., e) CI 100 mg p.o., f) CI 75 mg i.m.

3.2.7 Mittelwertsbeschreibung PRL

Die PRL-Sekretionswerte zum Zeitpunkt $t = 0$ lagen im Mittel nach Gabe von Placebo p.o. deutlich unter den Mittelwerten zum Zeitpunkt $t = -60$. Die Mittelwertskurve der PRL-Konzentration während des gesamten Untersuchungszeitraums lag nicht über $193 \mu\text{U/ml}$ (Abb. V, a; Tab. II-1).

Die Probanden, die als Placebo 8 ml NaCl i.m. appliziert bekamen, haben den höchsten Mittelwert zum Zeitpunkt $t = -60$ ($250,33 \mu\text{U/ml}$). Der tiefste Mittelwert der PRL-Sekretion liegt bei $t = 90$ ($204,00 \mu\text{U/ml}$). Zum Zeitpunkt $t = 180$ steigt der Mittelwert nochmals gering an ($239,00 \mu\text{U/ml}$) liegt aber damit noch unter dem bei $t = -60$ und $t = 0$ gemessenen Wert (Abb. V, a; Tab. II-2).

Nach Verabreichung von 100 mg DMI p.o. kommt es bis zum Zeitpunkt $t = 90$ zu einem kontinuierlichen Mittelwertsabfall ($183,3 \mu\text{U/ml}$). Zum Zeitpunkt $t = 180$ kommt es zu einem Mittelwertsanstieg auf $291,17 \mu\text{U/ml}$ mit geringem Abfall zum Zeitpunkt $t = 210$ und Anstieg auf $251,83 \mu\text{U/ml}$ zum Zeitpunkt 240. Dieser Wert steht deutlich über den zum Zeitpunkt 0 gemessenen Mittelwert von $201,33 \mu\text{U/ml}$ (Abb. V, b; Tab. II-3).

Bei den Probanden, die DMI 75 mg i.m. erhielten, lag der Mittelwert zum Zeitpunkt $t = 0$ unter dem Wert der im Mittel zum Zeitpunkt $t = -60$ gemessen wurde. Zum Zeitpunkt $t = 120$ kam es im Mittel zu einem geringen PRL-

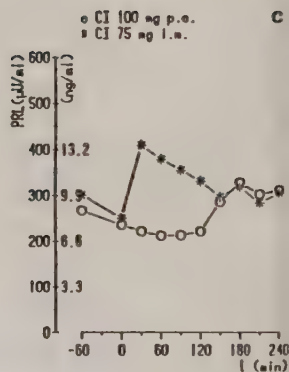
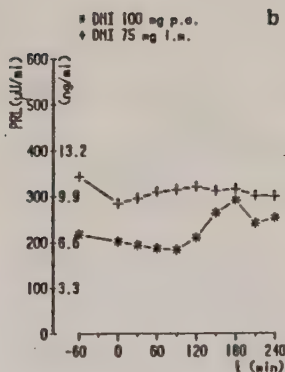
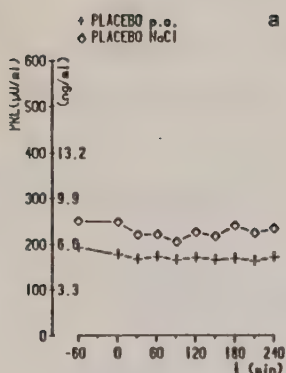


Abbildung V: Mittelwerte ($\bar{x}$) der PRL-Sekretion ($\mu\text{U/ml}$) von je 6 Probanden nach Gabe von :

- a) Placebo p.o., Placebo NaCl,
b) DMI 100 mg p.o., DMI 75 mg i.m.,
c) CI 100 mg p.o., CI 75 mg i.m.

Anstieg ($320,5 \mu\text{U/ml}$). Dieser Mittelwert ist unter dem $t = -60$ -, jedoch über dem 0-Wert (Abb. V, b; Tab. II-4).

Bei den Personen, die CI 100 mg p.o. appliziert bekamen, lag der Mittelwert zum Zeitpunkt $t = 0$ unter dem zum Zeitpunkt $t = -60$ gemessenen Wert. Im Mittel kam es bis zum Zeitpunkt $t = 120$ zu einem Abfall unter den Wert des Zeitpunktes $t = 0$. Anschließend kam es zu einem kontinuierlichen Anstieg bis zum Zeitpunkt $t = 180$ auf $326,5 \mu\text{U/ml}$, wonach die Werte im Mittel geringfügig abfielen und zum Zeitpunkt $t = 240$ bei $310,0 \mu\text{U/ml}$ lagen. Dieser Wert liegt auch noch über dem -60 -Wert (Abb. V, c; Tab. II-5).

Bei den Probanden die CI 75 mg i.m. appliziert bekamen, lag der für den Zeitpunkt $t = 0$ errechnete Mittelwert unter dem zum Zeitpunkt $t = -60$. Der höchste Mittelwert wurde bei $t = 30$ ermittelt ($408,5 \mu\text{U/ml}$). Anschließend kam es zu einem kontinuierlichen Abfall bis $t = 150$, dann erfolgte bei $t = 180$ wieder ein geringer Anstieg auf $317,3 \mu\text{U/ml}$. Dieser Wert lag gering über dem von $t = -60$. Der zum Zeitpunkt $t = 240$ erreichte Mittelwert lag über dem zum Zeitpunkt $t = 0$, aber vergleichbar mit dem von $t = -60$ ermittelten Wert (Abb. V, c; Tab. II-6).

3.2.8 Flächenintegrale und statistische Auswertung der PRL Untersuchung

Die Flächenintegral-Berechnung der Einzelwerte (Tab. II,1-6) sowie die graphische Darstellung (Abb. VI) machen folgendes Ergebnis deutlich:

Nach Applikation von Placebo p.o. sowie Placebo NaCl i.m. kommt es zu annähernd gleich großen Flächen unter den Kurven. Nach DMI 100 mg p.o. ist die Fläche unter der Kurve nahezu identisch mit der nach Gabe von Placebo NaCl. Ähnlich verhält es sich im Flächenvergleich zwischen DMI 100 mg p.o. und CI 100 mg p.o. Auch diese Flächen sind annähernd gleich groß. Es besteht jedoch ein größerer Unterschied zwischen der Fläche nach Placebo p.o. und der nach CI p.o. Die Flächen von 75 mg DMI und CI 75 mg i.m. sind annähernd gleich groß. Im Vergleich zwischen Placebo p.o. und CI 75 mg i.m. sind die größten Flächenunterschiede.

Insgesamt kann gesagt werden, daß die Flächen der i.m.-Gruppen etwas größer sind als die der p.o.-Gruppen.

Bei der Varianzanalyse ergibt sich bei $F = 5,3$ für $p < 0,05$ ein Wert von 2,69. Der F-Test Ratio liegt bei 2,38922.

Dadurch wird deutlich, daß zwischen den einzelnen Behandlungsformen keine signifikanten Unterschiede entstehen. Aus diesem Grund entfällt die t-Test-Matrix.

Obwohl die Varianzanalyse kein signifikantes Ergebnis der Medikamente auf die PRL-Sekretion nachweisen läßt, machen die Flächenintegrale doch deutlich, daß eine Tendenz zum PRL-Anstieg sowohl nach DMI und CI i.m. vorhanden ist.

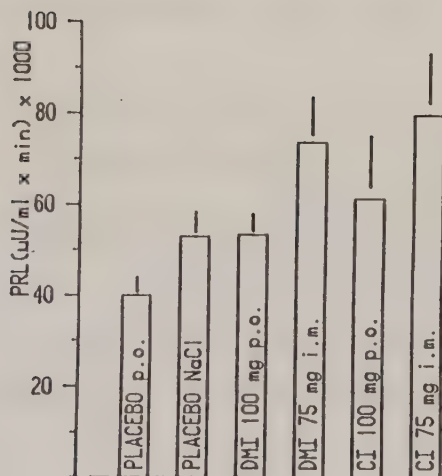


Abbildung VI: PRL-Flächenintegrale ($\mu\text{U}/\text{ml} \times \text{min}$; 0-240 min) der verschiedenen Applikationen

Bei der Placebo p.o. Applikation kam es bei dem Probanden KR zum Zeitpunkt $t = 240$ zu Übelkeit.

Nach Gabe von Placebo i.m. kommt es zum Zeitpunkt $t = 210$ bei dem Probanden KS zu starkem Hungergefühl.

Nach Applikation von DMI p.o. kommt es bei dem Probanden HJ zu Schweißausbruch. Bei dem Probanden SS kommt es zum Zeitpunkt $t = 240$ ebenfalls zu Schweißausbruch und Übelkeit.

Bei den Probanden, die DMI i.m. erhielten, kommt es bei dem Probanden AR bei $t = 180$ zu Übelkeit.

In der Gruppe, die CI 100 mg p.o. bekam, traten keine Nebenwirkungen auf.

Bei denen, die CI 75 i.m. erhielten, traten nur zum Zeitpunkt $t = 240$ bei dem Probanden HJ Übelkeit und Erbrechen auf.

Die Diskussion der vorliegenden Untersuchungsergebnisse soll, entsprechend der durchgeführten Untersuchungen, in einzelnen Abschnitten vorgenommen werden, wobei als erstes die GH-Werte und danach die PRL-Werte erörtert werden.

4.1 Wachstumshormon (GH)

Bei allen sechs Probanden, die Placebo p.o. erhielten, lagen die GH-Werte zum Zeitpunkt $t = 0$ unter 5 ng/ml. Im Mittel waren die Werte innerhalb des gesamten Untersuchungszeitraums nie über 2,5 ng/ml. Während eines Zeitraums von 4 Stunden hat sich der GH-Spiegel annähernd konstant verhalten. Die Schwankungen der Einzelwerte innerhalb der Gruppe sind geringfügig, und zeigen keine Abhängigkeit von der Tageszeit. Damit kann angenommen werden, daß der Untersuchungs-induzierte Streß sowie das Nüchternsein keinen Einfluß auf die GH-Sekretion bei den sechs Probanden hatten.

Im Vergleich dazu wurden die GH-Spiegel nach zweimaliger Injektion von jeweils 4 ml 0,9% NaCl-Lösung als zusätzlichen Streßauslöser untersucht. Auch hier lagen die Einzelwerte zum Zeitpunkt $t = 0$ nie über 5 ng/ml. Die Schwankung der Einzelwerte war gering und zeigte keine zeitliche Abhängigkeit. Die Mittelwerte lagen nie über 2,5 ng/ml. In dieser Gruppe hatten die Untersuchungs-

dalitäten keinen zeitabhängigen Einfluß auf die GH-Sekretion, sodaß der Schluß gezogen werden kann, daß weder das Legen der Infusionsnadel, noch das längerfristige Liegen und Freihalten des Venenkatheters, noch die Injektion von 2 x 4 ml 9%iger NaCl-Lösung (gleichzeitig) tief intramuskulär die GH-Sekretion verändert.

Nach Gabe von 100 mg DMI p.o. kam es bei allen Probanden zwischen dem Zeitpunkt $t = 120$ und $t = 180$ zu einem kräftigen GH-Anstieg, der im Mittel zum Zeitpunkt $t = 150$ nach oraler Gabe von DMI das Maximum mit dem Mittelwert von 15,0 ng/ml erreicht hatte. Bis zum Zeitpunkt $t = 120$ lagen Basalwerte vor. Bei Beendigung der Untersuchung nach 240 min lagen wieder Ausgangswerte vor. Der zeitliche Unterschied der GH-Ausschüttung bei den einzelnen Probanden dürfte Resorptionsbedingt sein. Damit muß angenommen werden, daß die GH-Ausschüttung Substanz-spezifisch, und daß der GH-Anstieg bei den einzelnen Probanden resorptionsbedingt ist. Darauf weisen auch die GH-Sekretionswerte nach i.m. Applikation von 75 mg DMI hin. Hier liegen bis zum Zeitpunkt $t = 0$ Basalwerte vor. Anschließend Anstieg des GH-Spiegels ab $t = 30$ bis $t = 90$, dann allmählicher Abfall. Auch dieser Anstieg muß ein substanzspezifischer Effekt sein. Im Vergleich DMI i.m. und p.o. liegen die mittleren GH-Maxima bei DMI i.m. 60 min vor dem mittleren Anstieg bei DMI p.o.

Wie eingangs erwähnt, ist DMI in erster Linie ein NA- und weniger 5-HT-Wiederaufnahme-hemmendes Antidepressivum, so daß die hier gefundene GH-Stimulation von DMI am ehesten mit dieser Wiederaufnahme-Hemmung in Zusammenhang stehen kann. Eine NA-bedingte GH-Stimulation kann wie einleitend gesagt, ebenso angenommen werden wie eine 5-HT-bedingte GH-Stimulation. Das besonders die DMI-bedingte GH-Stimulation reproduzierbar ist und dosisabhängig ist konnte in Folgeuntersuchungen nachgewiesen werden (LAAKMANN et al., 1980; 1984, eingereicht zur Publikation). Weiter gelang es nachzuweisen, daß der DMI-bedingte GH-Anstieg primär mit Hilfe von noradrenergen Alpha-2-Rezeptoren vermittelt wird, da Yohimbin ein Alpha-2-Rezeptorblocker und Phentolamin Alpha-1- und Alpha-2-Rezeptorblocker die DMI-induzierte GH-Stimulation signifikant unterdrückt nicht aber Prazosin ein relativ selektiver Alpha-1-Rezeptorblocker (LAAKMANN et al. zur Publikation eingereicht). Für eine Alpha-2 vermittelte GH-Stimulation spricht auch, daß Clonidin ein selektiver Alpha-2-Agonist beim Menschen ähnlich wie Metoxamin, Phenylephrin und Guanfazine zur GH-Stimulation führt (LAL et al., 1975; LANCRANIAN et MARBACH, 1977; MATUSSEK et al., 1980). Es bleibt festzuhalten, daß möglicherweise auch die unterschiedliche Höhe der GH-Sekretion nach Gabe von DMI i.m. und p.o. resorptionsbedingt ist.

Nach Gabe von 100 mg CI p.o. reagieren drei der sechs Probanden mit einem GH-Anstieg zum gleichen Zeitpunkt,

wie zuvor bei DMI beschrieben. Auch hier lagen die Werte zuvor im Basalbereich, nach Beendigung der Untersuchung lagen die Basalwerte wiederum vor. Bei den drei Probanden, die keinen Anstieg verzeichneten, waren die GH-Werte über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg nie über den Basalwerten. Bei den drei Probanden, die einen GH-Anstieg nach CI zu verzeichnen hatten, stiegen die GH-Werte vergleichbar hoch an wie die DMI p.o. Gruppe. Warum allerdings die Werte von nur drei Probanden ansteigen, ist im Rahmen dieser Arbeit nicht zu klären. Möglicherweise spielen Resorptionsbedingungen, die Dosis sowie der substanzspezifische Effekt von CI, einer primär Serotonin-Wiederaufnahme-hemmenden Substanz, die entscheidende Rolle.

Vergleicht man die GH-Kurve nach CI p.o. mit der GH-Kurve nach CI i.m., so zeigt sich, daß auch bei der i.m. Gabe von CI nur drei von sechs Probanden reagieren. Der mittlere maximale GH-Anstieg erfolgt zum Zeitpunkt $t = 60$. In den Einzelkurven beginnt der früheste Anstieg über den Basalwert bei $t = 30$. Zum Zeitpunkt $t = 150$ sind die GH-Werte wieder auf den Basalwert zurückgekehrt, im Mittel jedoch schon nach 90 min. Die höchsten erreichten GH-Werte liegen nach der i.m. Gabe deutlich über den Werten nach p.o. Gabe. Auch hier liegt es nahe, daß es sich sowohl um resorptions- als auch um dosisabhängige GH-Anstiege handelt, die durch den substanzspezifischen Effekt von CI hervorgerufen werden.

Eine Beeinflussung durch Streß kann auch hier ausgeschlossen werden.

Die eingangs erwähnten Nebenwirkungen decken sich zu keinem Zeitpunkt mit den GH-Anstiegen. Die GH-Anstiege erfolgten zu anderen Zeiten, als die Nebenwirkungen auftraten. Des weiteren traten Nebenwirkungen bei höchstens einem Probanden pro Untersuchungsgruppe auf.

Die vorliegenden Ergebnisse sind in der Zwischenzeit Anlaß zu weiteren Untersuchungen gewesen, wobei eine Dosisabhängigkeit der CI-bedingten GH-Stimulation gezeigt werden konnte

Eine Klärung warum es nur bei einem Teil der Probanden zu einer GH-Stimulation nach CI kommt gelang bisher nicht (LAAKMANN et al., 1984).

4.2 Prolaktin (PRL)

Nach Gabe von Placebo p.o. waren die Meßwerte im Mittel um 200 $\mu\text{U/ml}$. Die Streubreite der Werte ist im Vergleich zu den GH-Werten etwas größer. Im Mittel liegen die PRL-Werte über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg um 170 $\mu\text{U/ml}$.

Nach Gabe von 2 x 4 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung liegen die Mittelwerte von einem Ausgangswert von 250,33 $\mu\text{U/ml}$ ausgehend über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg in einem ähnlichen Bereich wie bei p.o. Applikation. Auch hier konnte kein Einfluß der Untersuchungsmodalität-

ten auf die PRL-Sekretion festgestellt werden.

Nach Gabe von 100 mg DMI p.o. kann keine Änderung gegenüber den Basalwerten in der Placebo-Gruppe festgestellt werden. Auch bei DMI i.m. zeigt sich keine Änderung gegenüber der Gruppe die Placebo i.m. erhielt. Es kann festgestellt werden, daß das primär NA-Wiederaufnahme-hemmende Antidepressivum DMI (SCHILDKRAUT, 1970; LIDBRINK et al., 1971), zumindest in der hier verabreichten Dosierung (100 mg p.o. und 75 mg i.m.), keinen signifikanten Einfluß auf die PRL-Sekretion hat. Die Tendenz einer stimulierenden Wirkung wird aber nach 100 mg p.o. besonders zum Ende des Untersuchungszeitraums sichtbar. In späteren Arbeiten gelang es besonders nach DMI i.v. eine signifikante PRL-Stimulation nachzuweisen, die dosisabhängig ist (LAAKMANN et al., 1984, zur Veröffentlichung eingereicht). Es bleibt so die Frage offen, ob nach längerfristiger Gabe von DMI nicht doch PRL-Anstiege möglich sind.

Bei 100 mg CI p.o. kommt es, von Basalwerten ausgehend, bis zum Zeitpunkt $t = 240$ im Mittel zu einem PRL-Anstieg. Sämtliche Probanden weisen zwischen dem Zeitpunkt $t = 180$ und $t = 240$ einen PRL-Anstieg auf, der allerdings statistisch nicht signifikant ist. Auch dieses Ergebnis veranlaßte weitere Untersuchungen in denen gezeigt werden konnte, daß CI zu einer signifikanten PRL-Stimulation nach i.v. Applikation führt (LAAKMANN et al., 1983).

Nach Gabe von 75 mg DMI i.m. kommt es im Mittel ab $t = 30$ im Vergleich zu $t = 0$ zu einem PRL-Anstieg. Fünf der sechs Probanden reagieren mit einem PRL-Anstieg, allerdings über einen größeren Zeitraum verteilt. Die höchsten PRL-Spiegel werden gemessen zwischen dem Zeitpunkt $t = 120$ und $t = 180$. Auch dieser PRL-Anstieg ist nicht signifikant. Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß in späteren Untersuchungen mit DMI, eine signifikante PRL-Stimulation nach DMI i.v. nachgewiesen werden konnte (LAAKMANN et al., 1983). Hier dürfte es sich, obwohl keine Signifikanz vorliegt, um eine substanzspezifische und eine resorptionsabhängige PRL-Stimulation handeln.

Besonders nach der Gabe von CI 75 mg i.m. wird relativ frühzeitig ein PRL-Anstieg sichtbar ($t = 60$ min). Auch dieser PRL-Anstieg ist im Vergleich zu Placebo nicht signifikant, weist aber deutlich auf eine PRL-stimulierende Tendenz durch CI hin. Eine signifikante PRL-Stimulation konnte, wie bereits erwähnt, in späteren Untersuchungen nach CI i.v. nachgewiesen werden (LAAKMANN et al., 1983).

In der vorliegenden Arbeit wurde der Effekt von Desimipramin (DMI), einem primär NA- und weniger 5-HT-Wiederaufnahme-hemmendem Antidepressivum, und Chlorimipramin (CI), einem primär 5-HT- und weniger NA-Wiederaufnahme-hemmendem Antidepressivum, auf die GH- und PRL-Sekretion bei Probanden im Akutversuch untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, daß DMI im Vergleich zu Placebo eine signifikante GH-Stimulation bewirkt die nach p.o. Applikation der Substanz später auftritt als nach i.m. Applikation. Auch von CI konnte ein GH-stimulierender Effekt gezeigt werden, der allerdings nicht so ausgeprägt zu sein scheint wie nach DMI. Es wurde ebenfalls eine zeitlich unterschiedliche GH-Stimulation nach CI p.o. und i.m. im Vergleich zu Placebo gefunden.

Die PRL-Sekretion wird durch DMI und CI in der vorliegenden Arbeit nach p.o. und i.m. Applikation nicht signifikant beeinflusst. Eine Tendenz zur PRL-Stimulation wird aber besonders durch die Untersuchung mit CI 100 und 75 mg i.m. deutlich.

Tabelle I-1

GH (ng/ml) nach Gabe von Placebo p.o. bei 6 Probanden

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
1 (KR)	0.30	0.40	0.30	0.30	0.50	5.90	3.40	2.20	3.50	1.80	498.00
2 (HJ)	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	1.30	1.90	1.10	164.00
3 (EH)	0.30	1.30	0.30	0.60	0.30	0.30	2.10	0.30	6.50	1.10	416.00
4 (SS)	7.90	1.30	0.70	0.40	0.30	0.40	1.60	0.80	0.40	0.40	169.00
5 (DM)	0.30	0.40	0.40	0.70	0.40	0.30	0.30	1.40	2.40	1.20	204.00
6 (PA)	0.40	0.30	0.30	0.30	6.70	8.80	2.20	0.80	0.30	0.40	585.00
$\bar{x}$	1.58	0.67	0.38	0.43	1.42	2.67	1.65	1.13	2.50	1.00	339.33
SD	3.09	0.49	0.16	0.18	2.59	3.74	1.20	0.66	2.31	0.53	184.11
SE	1.26	0.20	0.07	0.07	1.06	1.53	0.49	0.27	0.94	0.22	75.16

Tabelle I-2

GH (ng/ml) nach Gabe von 8 ml NaCl i.m. bei 6 Probanden

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
1 (SW)	0.40	0.60	7.00	3.90	1.40	0.80	0.70	0.70	0.40	0.40	498.00
2 (PH)	0.40	5.00	2.00	0.70	1.30	0.50	1.90	2.50	1.80	1.00	414.00
3 (KS)	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.50	1.00	0.60	1.10	114.00
4 (KH)	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	72.00
5 (FC)	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	72.00
6 (LH)	0.90	0.40	0.40	0.50	0.50	0.50	5.80	9.40	4.30	1.30	665.00
$\bar{x}$	0.43	1.15	1.72	1.00	0.68	0.45	1.58	2.37	1.28	0.73	305.83
SD	0.23	1.89	2.67	1.43	0.52	0.20	2.15	3.54	1.58	0.45	254.47
SE	0.10	0.77	1.09	0.58	0.21	0.08	0.88	1.45	0.65	0.18	103.89

Tabelle I-3

GH (ng/ml) nach Gabe von 100 mg DMI p.o. bei 6 Probanden

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
1 (SS)	0.90	0.90	0.90	1.30	2.10	0.90	7.00	19.10	12.70	11.20	1455.00
2 (PA)	5.10	6.70	2.90	1.30	4.10	6.40	6.30	9.60	2.20	0.90	1042.00
3 (KR)	0.90	0.90	1.50	1.00	2.60	13.20	20.00	14.50	7.30	2.50	1864.00
4 (EH)	0.50	0.30	0.30	0.30	4.90	14.50	16.00	12.80	7.10	4.00	1727.00
5 (VB)	0.70	1.60	0.90	2.50	0.70	7.40	24.00	4.80	2.50	1.30	1447.00
6 (HJ)	0.30	0.90	0.30	0.30	0.30	8.30	17.20	18.00	18.90	13.90	2148.00
$\bar{x}$	1.40	1.88	1.13	1.12	2.45	8.45	15.08	13.13	8.45	5.63	1613.83
SD	1.83	2.40	0.98	0.82	1.82	4.93	7.09	5.35	6.40	5.53	384.91
SE	0.75	0.98	0.40	0.33	0.74	2.01	2.90	2.18	2.61	2.26	157.14

Tabelle I-4

GH (ng/ml) nach Gabe von 75 mg DMI i.m. bei 6 Probanden

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
1 (DM)	1.70	6.70	18.06	24.06	15.50	13.70	6.60	8.30	5.00	3.20	2826.60
2 (LU)	1.60	1.70	1.90	24.80	24.00	8.30	4.10	2.70	2.10	1.90	2036.00
3 (KH)	0.70	0.30	15.50	23.30	17.60	4.60	2.60	1.00	0.50	0.30	2032.00
4 (RB)	0.70	0.70	4.90	24.10	20.20	11.70	5.60	4.70	1.40	1.00	2111.00
5 (AR)	0.70	0.70	1.60	20.50	23.10	23.30	11.20	7.00	3.80	2.80	2639.00
6 (PH)	0.30	0.30	4.60	14.80	16.90	13.70	11.10	8.10	6.10	4.20	2325.00
$\bar{x}$	0.95	1.73	7.76	21.93	19.55	12.55	6.87	5.30	3.15	2.23	2328.27
SD	0.56	2.49	7.16	3.80	3.47	6.33	3.58	3.01	2.18	1.45	336.24
SE	0.23	1.02	2.92	1.55	1.41	2.58	1.46	1.23	0.89	0.59	137.27

Tabelle I-5

GH (ng/ml) nach Gabe von 100 mg CI p.o. bei 6 Probanden

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
1 (HJ)	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	22.16	24.00	24.00	11.10	2593.00
2 (EH)	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	11.70	19.90	6.10	1.50	1281.00
3 (VB)	1.00	3.20	0.80	0.40	0.70	3.40	13.30	12.00	6.00	1.40	1194.00
4 (PA)	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.50	0.3	0.40	0.80	4.20	137.00
5 (SS)	0.30	0.30	0.30	0.60	1.80	2.80	3.10	1.50	0.40	0.30	328.00
6 (DM)	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	1.30	0.80	1.10	2.90	4.90	278.00
$\bar{x}$	0.72	1.08	0.68	0.67	0.92	1.73	8.56	9.82	6.70	3.90	968.57
SD	0.46	1.13	0.44	0.43	0.59	1.11	8.67	10.41	8.82	3.95	934.58
SE	0.19	0.46	0.18	0.17	0.24	0.45	3.54	4.25	3.60	1.61	381.54

Tabelle I-6

GH (ng/ml) nach Gabe von 75 mg CI i.m. bei 6 Probanden

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
1 (LH)	0.70	0.70	7.70	17.50	12.70	9.10	3.20	0.90	0.70	0.70	1536.00
2 (RB)	1.40	1.90	6.50	11.20	4.00	1.10	0.70	0.70	0.70	0.70	762.00
3 (KS)	1.20	1.20	7.90	11.50	3.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	842.00
4 (ZM)	2.20	1.60	0.60	3.20	1.70	1.30	1.60	1.70	1.30	1.50	363.00
5 (FC)	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	72.00
6 (WW)	0.60	0.60	0.60	0.60	0.60	0.60	0.60	0.60	0.60	0.60	144.00
$\bar{x}$	1.07	1.05	3.93	7.38	3.75	2.27	1.27	0.90	0.80	0.83	619.83
SD	0.69	0.62	3.79	7.04	4.62	3.37	1.05	0.49	0.38	0.44	547.98
SE	0.28	0.25	1.55	2.87	1.88	1.38	0.43	0.20	0.15	0.18	223.71

Tabelle I-7: GH - Differenzen-Matrix nach verschiedenen
Applikationsformen und Testsubstanzen

GH	Plac. p.o.	Plac. i.m.	DMI p.o.	DMI i.m.	CI p.o.	CI i.m.
Plac. p.o.	X	33.5	1274.5 ***	1988.94 ***	629.24	280.5
Plac. i.m.		X	1308.0 ***	2022.44 ***	662.74	314.00
DMI p.o.			X	714.44 **	645.26	994.00 **
DMI i.m.				X	1359.7 **	1708.44 ***
CI p.o.					X	348.74
CI i.m.						X

** $p < 0.01$
 *** $p < 0.001$

Tabelle II-1

PRL ($\mu\text{U/ml}$) nach Gabe von Placebo p.o. bei 6 Probanden

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
1 (KR)	231	227	216	260	259	252	237	246	238	248	57910.00
2 (HJ)	186	158	142	146	123	145	140	151	123	142	32960.00
3 (EH)	214	189	171	152	154	151	151	161	169	168	38650.00
4 (SS)	185	168	161	161	155	145	172	155	160	146	38280.00
5 (DM)	171	169	169	175	176	191	174	165	154	188	41110.00
6 (PA)	171	148	143	138	123	135	115	131	132	135	31430.00
$\bar{x}$	193.00	176.50	167.00	172.00	165.00	169.83	164.00	168.00	162.67	171.17	40056.67
SD	24.36	28.25	27.05	44.96	50.41	44.72	41.56	39.92	40.77	42.40	9484.39
SE	9.94	11.53	11.04	18.35	20.58	18.26	16.97	16.30	16.64	17.31	3671.99

Tabelle II-2

PRL ($\mu\text{U/ml}$) nach Gabe von 8 ml NaCl i.m. bei 6 Probanden

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
1 (SW)	246	209	230	221	209	196	197	212	211	210	50650.00
2 (LH)	373	372	232	313	297	317	304	319	304	322	71400.00
3 (KH)	235	214	195	189	175	208	190	218	209	216	47360.00
4 (FC)	158	142	145	131	130	134	149	157	145	164	34260.00
5 (KS)	215	190	209	181	201	220	227	236	224	218	51260.00
6 (PH)	275	358	309	282	212	273	230	292	245	265	63010.00
$\bar{x}$	250.33	247.50	220.00	219.50	204.00	224.67	216.17	239.00	223.00	232.50	52990.00
SD	71.67	94.61	53.92	67.67	54.89	63.57	52.13	58.50	51.90	54.31	12666.48
SE	29.26	38.62	22.01	27.63	22.41	25.95	21.28	23.88	21.19	22.17	5260.88

Tabelle II-3

PRL ($\mu\text{U}/\text{ml}$) nach Gabe von 100 mg DMI p.o. bei 6 Probanden

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
1 (VB)	267	264	247	233	203	259	379	286	289	332	65880.00
2 (PA)	218	197	177	167	176	175	170	360	202	205	47060.00
3 (SS)	223	204	212	209	219	224	221	270	266	280	55820.00
4 (KR)	212	197	182	189	187	189	227	284	265	264	52290.00
5 (HJ)	194	158	156	153	151	139	151	178	138	184	36660.00
6 (EH)	185	188	182	166	164	266	428	369	290	246	62960.00
$\bar{x}$	216.50	201.33	192.67	186.17	183.33	209.00	262.67	291.17	240.17	251.83	53411.67
SD	28.68	34.72	32.07	30.32	25.08	50.32	113.96	69.47	58.73	53.29	10711.93
SE	11.71	14.17	13.09	12.38	10.24	20.54	46.52	28.36	23.98	21.75	4373.13

Tabelle II-4

PRL ($\mu\text{U/ml}$) nach Gabe von 75 mg DMI i.m. bei 6 Probanden

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
1 (AR)	204	182	185	177	176	167	211	187	217	209	46090.00
2 (RB)	190	160	165	184	193	237	211	233	207	227	47990.00
3 (KH)	351	282	318	331	300	272	317	367	325	319	75810.00
4 (PH)	326	310	301	271	299	305	292	352	327	325	73670.00
5 (LH)	536	440	447	410	365	387	347	339	332	353	90290.00
6 (DMI)	452	332	355	480	553	555	491	419	398	366	107940.00
$\bar{x}$	343.17	248.33	295.17	308.63	314.33	320.50	311.50	316.17	301.00	299.83	73631.00
SD	135.80	103.05	106.08	122.00	136.99	136.04	104.01	87.82	74.18	65.97	23980.00
SE	55.44	42.07	43.31	49.81	55.92	55.54	42.46	35.85	30.28	26.93	9790.04

Tabelle II-5

PRL ($\mu\text{U/ml}$) nach Gabe von 100 mg CI p.o. bei 6 Probanden

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
1 (LH)	129	120	109	125	124	117	155	259	181	160	35580.00
2 (JJ)	506	489	430	399	383	434	684	631	586	529	122780.00
3 (KS)	268	214	218	193	198	201	225	301	275	336	56040.00
4 (FC)	190	139	126	129	131	133	133	150	169	137	33360.00
5 (WW)	208	178	173	172	186	181	190	186	188	287	44910.00
6 (ZM)	298	270	269	248	250	254	317	432	408	411	75250.00
$\bar{x}$	266.50	235.00	220.83	211.00	212.00	220.00	284.00	326.50	301.17	310.00	61320.00
SD	131.56	135.55	118.21	102.64	95.77	115.77	206.32	178.86	166.10	149.53	33801.93
SE	53.71	55.34	48.26	41.90	39.10	47.26	84.23	73.02	67.81	61.05	13799.58

Tabelle II-6

PRL ($\mu\text{U/ml}$) nach Gabe von 75 mg CI i.m. bei 6 Probanden

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
1 (SG)	390	329	1061	776	684	567	430	424	397	331	144820.00
2 (KM)	475	330	403	425	357	275	221	225	135	195	68390.00
3 (HJ)	257	219	355	369	302	284	250	243	219	266	67810.00
4 (PA)	183	178	174	198	206	221	213	259	236	236	50860.00
5 (DM)	225	203	204	229	239	266	307	335	322	353	65040.00
6 (EH)	273	238	254	272	337	365	350	418	380	436	80680.00
$\bar{x}$	300.50	249.50	408.50	378.17	354.17	329.67	295.17	317.33	281.50	302.83	79600.00
SD	110.10	65.02	331.46	212.85	171.48	125.31	84.40	88.63	102.10	87.74	33339.06
SE	44.95	26.54	135.32	86.90	70.01	51.16	34.46	36.18	41.68	35.82	13610.61

BARBARINO, A., DE MARINIS L., TRONCONE, L.:

Growth hormone response to propranolol and L-DOPA in
adult subjects

Metabolism 27, 275 - 278 (1978)

BENKERT, O., LAAKMANN, G., SOUVATZOGLU, A.,

VON WERDER, K.:

Missing indicator function of growth hormone and
luteinizing hormone blood levels for dopamine and
serotonin concentration in the human brain

J. Neural. Transm. 34, 291 - 299 (1973)

BESSER, G.M., BUTTLER, P.W.P., LONDON, J., REES, L.:

Influence of amphetamine on plasma corticosteroid and
growth hormone levels in man

Brit. med. J. 528 - 530 (1969)

BESSER, G.M., PARKE, L., EDWARDS, C.R.W., FORSYTH, I.A.,

MC NEILLY, A.S.:

Galactorrhea: Successful treatment with reduction of
plasma prolactin levels by bromoergocryptine

Brit. med. J. III, 169 - 672 (1972)

BETHGE, H., IRMSCHER, K., SOLBACH, H.G., WINKELMANN, W.,

ZIMMERMANN, H., BAYER, J.M.:

Der Insulinhypoglykämie-Test als Funktionsprüfung des
Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems

Acta endocr. (Kbh), 54, 681 (1967)

BIVENS, C.H., LEOVITZ, H.E., FELDMAN, J.M.:

Inhibition of hypoglycemia-induced GH secretion by the
serotonin antagonists cyproheptadine and methysergide

New Engl. J. Med. 289, 236 - 239 (1973)

BLACKARD, W.G., HEIDINGSFELDER, S.A.:

Adrenergic receptor control mechanism for growth hormone
secretion

J. Clin. Invest. 47, 1407 (1968)

BLECK, W.:

Regulation der Adenohypophyse durch hypothalamische
Hormone. Zur Biochemie und Physiologie der

Releasinghormone. Teil IV: Somatostatin und Somatotropin-
Releasinghormon

Endokrinologie 72, Heft 1, 77 - 118 (1978)

BOYD, A.E., LEOVITZ, H.E., PFEIFER, J.B.:

Stimulation of human growth hormone secretion by L-DOPA
New Engl. J. Med. 26, 1425 - 1429 (1970)

BROWN, W.A., EBERT, P.:

Acute physiologic and neuroendocrine effects of
d-amphetamine and methylphenidate

Psychopharmacology 58, 189 - 195 (1977)

BROWN, G.E., SEGGIE, J.A., CHAMBERS, J.W., ETTIGI, P.G.:

Psychoendocrinology and growth hormone. A review

Psychoneuroendocrinology 3, 131 - 153 (1977)

BURROW, G.N., DONABEDIAN, R.K., MAY, P.B., SPAULDING, S.W.:

TRH and dopamine interactions affecting pituitary
hormone secretion

J. Clin. Endocrinol. Metab. 45, 65 - 72 (1977)

CAMANNI, F., MASSARA, L., BELFORTE, L., MOLINATTI, G.M.:

Changes in plasma growth hormone levels in normal and
acromegalic subjects following administration 2 Br-alpha-
ergocryptine

J. Clin. Endocrinol. Metab. 40, 363 - 366 (1975)

CAVAGNINI, F., PONTIROLI, A.E., PERACHI, M., MALINVERNI, A.,

RAGGI, U.:

Failure of amantadine to modify serum growth hormone
and insulin levels

Experientia 29, 529 - 573 (1973)

CHECKLEY, S.A.:

Neuroendocrine tests of monoamine function in man: a review of basic theory and its application to the study of depressive illness

Psychological medicine 1, 1 - 19 (1980)

COCCHI, D., GILAD., I., PANERAI, A.E., LOCATELLI, V.,
MUELLER, E.E.:

Effect of 5-hydroxytryptophan on prolactin and growth hormone release in the infant rat: Evidence for different neurotransmitter mediation

Neuroendocrinology 24, 1 - 13 (1978)

COOKSSON, J.C., SILVERSTONE, T., REES, L.:

Plasma prolactin and growth hormone levels in manic patients treated with pimozide

Brit. J. Psychiat. 140, 274 - 179 (1982)

COPPOLA, J.A.:

Brain catecholamines and gonadotropin secretion

In: MARTINI, L., GANONG, W.F. (eds.): Frontiers in neuroendocrinology. pp. 129 - 143

Oxford University Press, London (1971)

COSTAIN, D.W., GREEN, A.R.:

B-adrenoceptor antagonists inhibit the behavioural responses of rats to increased brain hydroxytryptamine

Brit. J. Pharmacol. 64, 193 - 200 (1978)

DEL POZO, E., LANCRANJAN, I.:

Clinical use of drugs modifying the release of anterior
pituitary hormones

In: GANONG, V., MARTINI, L. (eds.): Frontiers in
neuroendocrinology, pp. 207 - 247 Raven Press,
New York (1978)

DORSA, D.M., CONNORS, M.H.:

Canine growth hormone responsiveness during
phenobarbital anesthesia: A method for evaluating
serotonergic stimulatory action

Endocrinology 104, 101 - 104 (1979)

EDDY, R.L., JONES, A.L., CHAKMAKJIAN, Z.H.,

SILVERTHORNE, M.C.:

Effect of Levodopa (L-DOPA) on human hypophyseal trophic
hormone release

J. Clin. Endocrinol. Metabol. 33, 709 - 712 (1971)

FERRARI, C., CALDARA, P., BARBIERI, C., TESTORI, G.P.,

BENCO, R., TREZZI, R., CROSSIGNANI, R.M., RAMPINI, P.:

Central nervous system and pituitary mechanism in
dopaminergic stimulation of growth hormone release in
women

Neuroendocrinology 32 (4), 213 - 216 (1981)

FRANTZ, A.G., KLEINBERG, D.L., NOEL, G.L., SUH, H.K.:

Effects of neuroleptics on the secretion of prolactin and growth hormone

In: SEAR, EBLING, HENDERSON (eds.): Endocrinology Excerpts Medicine. Proc. 4th Int. Congr. of Endocrinology, Washington, pp. 144 - 149
American Elsevier, New York (1972)

GARVER, D.L., PANDEY, G.N., DEKIRMENJIAN, H., DELEON-JONES, F.:

Growth hormone and catecholamines in affective disease
Am. J. Psychiatry 132 (11), 1149 - 1154 (1975)

GLICK, S.M.:

The regulation of growth hormone secretion. In: Frontiers in Neuroendocrinology
eds. GANONG, W. F., MARTINI, L.:
Oxford-Univ. Press, New York (1969)

GREENWOOD, F.C., LANDON, J., STAMP, T.C.B.:

The plasma sugar free, fatty acid, cortisol and growth hormone response to insulin. I. In control subjects
J. Clin. Invest. 45, 429 (1966)

HALL, H., ÖGREN, S.-E.:

Effects of antidepressant drugs on different receptors in the rat brain
Europ. J. Pharmacol. 70, 393-407 (1981)

HANDWERGER, S., PLONK, J.W., LEBOVITZ, H.E., BIVENS, C.H.,
FELDMANN, J.M.:

Failure of 5-hydroxytryptophan to stimulate prolactin
and growth hormone secretion in man

Hormone Research 6, 214 - 216 (1975)

IMURA, H., KATO, Y., IKEDA, M., MORIMOTO, M., YAWATA, M.:

Effect of adrenergic-blocking or stimulating agents on
plasma growth hormone, immunoreactive insulin, and blood
free fatty acid levels in man

J. Clin. Invest. 50, 1069 - 1079 (1971)

IMURA, H., NAKAI, Y., YOSHIMI, T.:

Effect of 5-hydroxytryptophan (5-HTP) on growth hormone
and ACTH release in man

J. Clin. Endocrinol. Metab. 36, 204 (1973)

KANSAL, P.C., BUSE, J., TALBERT, O.R., BUSE, M.G.:

The effect of L-DOPA on plasma growth hormone, insulin
and thyroxine

J. Clin. Endocrinol. Metab. 34, 99 - 105 (1972)

KAPTEIN, E.M., KIETZKY, D.A., SPENCER, C.A., NICOLOFF, J.T.:

Effects of prolonged dopamine infusion on anterior
pituitary function in normal males

J. Clin. Endocrinol. Metab. 51 (3), 488 - 491 (1981)

KIM, S., SHERMAN, L., KOLODNY, H.D., BENJAMIN, F., SINGH, A.,:
Attenuation by haloperidol in human serum growth hormone
response to insulin.
Clin. Res. 19, 718 (1972)

LAAKMANN, G.:

Beeinflussung der Hypophysenvorderlappen-Hormonsekretion
durch Antidepressiva bei gesunden Probanden, neurotisch
und endogen depressiven Patienten
Nervenarzt 51, 725 - 732 (1980)

LAAKMANN, G.; CHUANG, I., GUGATH, M., ORTNER, M., SCHMAUSS, M.,
WITTMANN, M.:
Prolactin and Antidepressants
In: TOLIS, et al. (eds.): Prolactin and Prolactinosis.
pp. 151 - 161
Raven Press, New York (1983)

LAAKMANN, G., GUGATH, M., KUSS, H.-J., ZYGAN, K.:
Comparison of growth hormone and prolactin stimulation
induced by chlorimipramine and desimipramine in man in
connection with chlorimipramine metabolism
Psychopharmacol. 82, 62 - 67 (1984)

LAAKMANN, G., SCHÖN, H.W., BLASCHKE, D., WITTMANN, M.:

Dose-dependent growth hormone, prolactin and cortisol stimulation after i.v. application of desimipramine in humans

(Eingereicht zur Publikation in Psychoneuroendocrinology) 1984)

LAAKMANN, G., ZYGAN, H.-W., SCHÖN, A., WEISS, M., WITTMANN, M., MEISSNER, R., BLASCHKE, D.:

Effect of receptor blockers (methysergide, propranolol, phentolamine, yohimbine, and prazosin) on the desimipramine-induced pituitary hormone stimulation in humans
(Eingereicht zur Publikation)

LAL, S., DE LA VEGA, S.E., SOURKES, T.L., FRIESEN, H.G.:

Effect of apomorphine on growth hormone, prolactin, LH and FSH levels in human serum

J. Clin. Endocrinol. Metab. 37, 719 - 724 (1973)

LAL, S., TOLIS, G., MARTIN, J.B., BROWN, G.M., GUYDA, H.:

Effect of clonidine on growth hormone, prolactin, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and thyroid-stimulation hormone in the serum of normal men
J. Clin. Endocrinol. Metab. 41, 827 - 832 (1975)

LANCRANJAN, J., MARBACH, P.:

New evidence for growth hormone modulation by the alpha
adrenergic system in man

Metabolism 26, 1225 - 1230 (1977)

LANCRANJAN, J., DEL POZO, E., OHNHAUS, E.:

Inhibitory effect of guanfacine, a central alpha-adreno-
ceptor agonist, on prolactin secretion stimulated by
insulin-induced hypoglycemia

J. Clin. Endocrinol. Metab. 47, 671-674 (1978)

LANGER, G., SACHAR, E. J., HALPERN, F.S., GRUEN, P.H.,
SOLOMON, M.:

The prolactin response to neuroleptic drugs. A test of
dopaminergic blockade: neuroendocrine studies in normal
men.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 45, 996 - 1002 (1977)

LAWTON, N.F., EVANS, A.J., WELLER, R.O.:

Dopaminergic inhibition of growth hormone and prolactin
release during continuous in vitro perfusion of normal and
adenomatous human pituitary

J. Neurol. Sci. 49 (27, 229 - 239 (1981)

LEEBAW, W.F., LEE, L.A., WOOLF, P.D.:

Dopamine affects basal and augmented pituitary hormone
secretion

J. Clin. Endocrinol. Metab. 47, 480 - 487 (1978)

LHERMITE, M., DELVOYE, P., NOKIN, I., VEKEMANS, M., ROBYN, C:

Human prolactin secretion as studied by radioimmuno-
assay: Some aspects of its regulation

In: BOYNS, A.R., GRIFFITHS, K. (eds.): Prolactin and
carcinogenesis

Alpha-Omega, Alpha-Publishing, Cardiff, Wales, U.K.
(1972)

LIDBRINK, P., JONSSON, G., FUXE, K.:

The effect of imipramine-like drugs and antihistamine
drugs on uptake mechanisms in the central noradrenaline-
and 5-hydroxytryptamine neurons

Neuropharmacology 10, 521 - 536 (1971)

LIUZZI, A., PANERAI, A.E., CHIODINI, P.G., SECCHI, C.,

COCCHI, D., BOTALLA, L., SILVESTRINI, F., MÜLLER, E.E.:

Neuroendocrine control of growth hormone secretion:

Experimental and clinical studies

In: PECILE, A., MÜLLER, E.E. (eds.): Growth hormone and
related peptides

Amsterdam-Oxford, Excerpta Medica, American Elsevier
Publishing Co., New York (1976)

MACINDOE, J.H., TURKINGTON, R.W.:

Stimulation of human prolactin secretion by intravenous
infusion of L-tryptophan

J. Clin. Invest. 52, 1972 - 1978 (1973)

MARTIN, J.B., REICHLIN, S., BROWN, G.M.:

Clinical Neuroendocrinology

Davies, Philadelphia (1977)

MASALA, A., DELITALA, G., ALAGNA, S., DEVILLA, L.,

ROVASIO, P.P., LOTTI, G.:

Effects of dopaminergic blockade on the secretion of
growth hormone and prolactin in man

Metabolism. 27, 921 - 926 (1978)

MATUSSEK, N., ACKENHEIL, M., HIPPIUS, H., MÜLLER, F.,

SCHRÖDER, H., SCHULTES, H., WASILEWSKI, B.:

Effect of clonidin on growth hormone release in psy-
chiatric patients and controls

Psychiatry Res. 2, 25 - 36 (1980)

MEITES, J.:

Hypothalamic control of prolactin secretion

In: WOLSTENHOLME, G.E.W., KNIGHT, J. (eds.): Lactogenic
hormones

Churchill Livingstone, Edinburgh, London (1972)

MEITES, J., CLEMENS, J.A.:

Hypothalamic control of prolactin secretion

Vitam. hormones 30, 165 - 171 (1972)

MENDELSON, W.B., LAMMINAUSTRA, R., KANGAS, L., DAHLSTRÖM, S.:

The effect of methysergide, pimozone and sodium valproate on the diazepam-stimulated growth hormone secretion in man
J. Clin. Endocrinol. Metab. 48, 119 - 122 (1979)

MÜLLER, E.E.:

Norepinephrine and dopamine injection into lateral brain ventricle of the rat and growth hormone - releasing activity in the hypothalamus and plasma
Endocrinology 86, 1376 - 1382 (1970)

MÜLLER, E.E., CAVAGNINI, F.:

Slight effect of L-tryptophan on growth hormone release in normal human subjects
J. Clin. Endocrinol. Metab. 39, 1 - 5 (1974)

NAKAI, Y., IMURA, H.:

Effect of adrenergic-blocking agents on plasma growth hormone response to 1-5-hydroxytryptophan (5-HTP) in man
Endocrinol. Japan. 21 (6), 493 - 497 (1974)

NOEL, G.L., SUH, H.K., STONE, J.G., FRANTZ, A.G.:

Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress
J. Clin. Endocrinol. 35, 840 (1972)

PERLOW, M., SASSIN, J.F., BOYAR, R., HELLMAN, L.,

WEITZMAN, E.D.:

Release of human growth hormone follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in response to L-dihydroxyphenylalanine (L-Dopa) in normal men

Diseases Nerv. Syst. 33, 12, 804 - 810 (1972)

REES, L. BUTLER, P.W.P., GOSLING, C., BESSER, G.M.:

Adrenergic blockade on the corticosteroid and growth hormone responses to methylamphetamine

Nature 228, 565 - 566 (1970)

ROTH, J., GLICK, S.M., YALOW, R.S., BERSON, S.A.:

Hypoglycemia: A potent stimulus for secretion of growth hormone

Science 140, 987 - 988 (1963)

SCHILDKRAUT, J.J.:

Neuropsychopharmacology and the affective disorders.

Little, Brown & Co., Boston (1970)

SCHWINN, E., SCHWARK, H., MCINTOSH, C., MILSTREY, H.R.,

WILLS, B., KOBBERLING, J.:

Effect of dopamine receptor blocking agent pimocide on the growth hormone response to arginine and exercise and the spontaneous growth hormone fluctuations

J. Clin. Endocrinol. Metab. 43, 1183 - 1185 (1976)

SIMPSON, G.M.:

Principles and technics of applied mathematics

WILEY, New York (1956)

SMYTHE, G.A., LAZARUS, L.:

Blockade of serotonin induced growth hormone secretion
in rats by melatonin and cyproheptadine

Horm. Metab. Res. 5, 227 (1973)

SOUVATZOGLOU, A., VON WERDER, K., BOTTERMANN, P.:

The effect of intravenous L-DOPA on growth hormone and
luteinizing hormone levels in man

Acta Endocrinologica, 73, 259 - 265 (1973)

STEINER, R.A., ILLNER, P., MARQUES, P., WILLIAMS, D., SHEN,
L., EDWARDS, L., GALE, C.G.:

Inhibition of dopamine induced release of growth hormone by
thyrotropin-releasing hormone

Am. J. Physiol. 233 k(5), 430 - 433 (1978)

THORNER, M.O., RYAN, S.M., WASS, J.A.H., JONES, A.,

BOULOUX, J.P., WILLIAMS, S., BESSER, G.M.:

Effect of the dopamine agonist lergotril-mesylate on
circulating anterior pituitary hormones in man

J. Clin. Endocrinol. Metab. 47, 372 - 378 (1978)

TOIVOLA, P.T.K., GALE, C.C.:

Stimulation of growth hormone release by micro-injection
of norepinephrine into the hypothalamus of baboons
Endocrinology 90, 895 - 902 (1972)

TURKINGTON, R.W.:

Prolactin secretion in patients treated with various
drugs
Arch. Int. Med. 130, 349 - 354 (1972)

VINIK, A.I., JOUBERT, S.M.:

Growth hormone-adrenergic relationship
Life Sciences 9 (1), 541 - 546 (1970)

VIJAYAN, E., KRULICH, L., MCCANN, S.M.:

Catecholaminergic regulation of TSH and growth hormone
release in ovariectomized, steroid-primed rats
Neuroendocrinology 26 (3), 174 - 185 (1976)

VON WERDER, K.:

Wachstumshormon- und Prolaktin-Sekretion des Menschen
Physiologie und Pathophysiologie, München-Berlin-Wien (1975)

WIEBE, R.H., HANDWERGER, S., HAMMOND, C.B.:

Failure of L-tryptophan to stimulate prolactin secretion
in man
J. Clin. Endocrinol. 45, 1310 - 1312 (1977)

WILLIAMS, J.:

Radioimmunoassay - human growth hormone secretion.

Suppression and stimulation test

J. Nucl. Med. Techn. 4 (2), 85 (1976)

WIRZ-JUSTICE, A., PÜHRINGER, K., LACOSTE, V., GRAW, P.,

GASTPAR, M:

Intravenous L-5-hydroxytryptophan in normal subjects:

an interdisciplinary precursor loading study

Pharmakopsychiatrie, Neuropsychopharmakologie (Stuttgart) 9,

277 - 288 (1976)

WOOLF, P.D., LEE, L.:

Effect of serotonin precursor on pituitary hormone

secretion

J. Clin. Endocrinol. Metab. 45, 123 - 133 (1977)

Herrn Dr. G. Laakmann danke ich für die Überlassung des Themas und die Betreuung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. H. Hippius danke ich für die Übernahme des Referates und die Möglichkeit, diese Arbeit an seiner Klinik durchzuführen.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. K. von Werder für die Bestimmungen der Wachstumshormon- und Prolaktin-Proben in seinem Labor.

Lebenslauf

Name: Hans-Georg Schumacher

Geboren: am 6.5.1945
in Kupferzell, Baden-Württemberg

Vater: Dr. Karl R. Schumacher,
Pfarrer

Mutter: Gertrud Schumacher
geb. Wurm

Schulen:

1952-1957 Volksschule Kupferzell
1957-1966 Christliche Internatsschule
Schloß Gaienhofen mit Abschluß
Abitur

Studium:

1967-1972 Studium der Tiermedizin an der
Universität München mit
Abschluß Staatsexamen und
Bestallung als Tierarzt

7.4.1972

1972-1977 Studium der Humanmedizin an der
Universität München
28.7.1977 Staatsexamen und Approbation
als Arzt

Berufstätigkeit:

August 1977 Assistenzarzt am Kreiskrankenhaus
bis Januar 1979 Feuchtwangen, Reg. Bez. Ansbach

1.2.1979 Assistenzarzt am Kreiskrankenhaus
bis 31.1.1981 Spital zum Heiligen Geist
Schwäbisch Gmünd

seit 1.4.81 Niedergelassen als praktischer
Arzt in 7070 Schwäbisch Gmünd,
Kornhausstraße 3

seit 1.10.1970 Verheiratet mit
Claudia Schumacher, geb. Pietz

Zwei Töchter

KOPIERDIENST GOETHESTRASSE 41

- Dissertationsdruck -

Tel. 089/53 31 31

